

EFECTOS FISIOLÓGICOS, EMOCIONALES Y COGNITIVOS DEL ESTRADIOL

M^a Isabel Gómez León

Mi agradecimiento a:

Miguel Ángel Villacañas Salinas, Ingeniero de Telecomunicaciones, por su ayuda técnica, su dedicación y su amplia colaboración.

José Antonio Portellano Pérez, del departamento de Psicobiología de la facultad de Psicología de la U.C.M., por despertar mi interés por la psicobiología.

Sonia López Calderón, del departamento de Fisiología de la facultad de Medicina de la U.C.M., por su ayuda técnica y metodológica en el análisis hormonal.

Luis Miguel García-Segura, del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, por su extensa y eficaz labor como investigador.

Dedico el trabajo y el tiempo empleados en esta tesis

a mis padres, por haber sabido transmitir valores como la perseverancia, la empatía y la tolerancia y, lo que es más importante, haberlos sabido aplicar conmigo;

a Iván, Adrián, Andréa, Alejandro y Marcos, por sus risas, sus llantos, sus lógicas, sus ingenuidades . . . , en fin, por todos sus momentos;

a Arturo, Begoña, Iván, Paqui y Juan Manuel, por saber que siempre puedo contar con ellos;

y, como no, a Miguel, por su esfuerzo y su capacidad de aguante.

Índice

	Pág.
1. INTRODUCCIÓN	6
1.1 DIFERENCIAS SEXUALES COGNITIVAS Y EMOCIONALES	6
1.1.1 <i>Edad adulta</i>	6
1.1.2 <i>Infancia</i>	15
1.1.3 <i>Estradiol: su relación con la adquisición de un estilo cognitivo-afectivo depresógeno</i> ..	20
1.2 DESARROLLO Y DIMORFISMO SEXUAL EN EL SISTEMA NERVIOSO HUMANO	25
1.2.1 <i>Periodo prenatal, infancia y adolescencia</i>	25
1.2.2 <i>Edad adulta</i>	30
1.3 NIVELES PLASMÁTICOS DEL ESTRADIOL DURANTE EL DESARROLLO HUMANO	36
1.3.1 <i>Efectos organizacionales del estradiol perinatal</i>	50
1.3.2 <i>Manipulaciones (naturales) hormonales en humanos</i>	56
1.4 EFECTOS FISIOLÓGICOS DEL ESTRADIOL.	61
1.4.1 <i>Plasticidad sináptica y neuroglial inducida por el estradiol</i>	61
1.4.2 <i>Desarrollo y dimorfismo sexual en el Sistema Nervioso Central: Experimentación animal</i> 78	
1.4.3 <i>Efectos conductuales del estradiol: Experimentación animal</i>	88
1.5 EFECTOS EMOCIONALES DEL ESTRADIOL.....	96
1.5.1 <i>Ciclo menstrual</i>	96
1.5.2 <i>Síndrome premenstrual</i>	99
1.5.3 <i>Depresión y psicosis de inicio en el postparto</i>	102
1.5.4 <i>Menopausia</i>	104
1.6 EFECTOS COGNITIVOS DEL ESTRADIOL.....	109
1.6.1 <i>Ciclo menstrual</i>	109
1.6.2 <i>Menopausia</i>	114
1.7 OBJETIVOS E HIPÓTESIS DE TRABAJO	117
2. MÉTODO	127
2.1 SUJETOS	127
2.2 MATERIAL	127
2.2.1 <i>MCP (Memoria Corto Plazo)</i>	128
2.2.2 <i>REGISTRO SENSORIAL Y ACCESO A MLP (Memoria a Largo Plazo)</i>	129
2.2.3 <i>ATRIBUCIÓN EMOCIONAL A ESTÍMULOS SEMÁNTICOS</i>	130
2.2.4 <i>ATRIBUCIÓN EMOCIONAL A ESTÍMULOS FACIALES</i>	131
2.2.5 <i>ATRIBUCIÓN EMOCIONAL A ESTÍMULOS FACIALES CON INTERFERENCIA SEMÁNTICA</i>	132
2.2.6 <i>ATRIBUCIÓN EMOCIONAL A ESTÍMULOS SEMÁNTICOS CON INTERFERENCIA FACIAL</i> 134	
2.2.7 <i>ESCUCHA DICÓTICA</i>	136
2.2.8 <i>COMPRESIÓN LECTORA</i>	137
2.2.9 <i>PRUEBAS ESTANDARIZADAS</i>	140
2.2.10 <i>RADIOINMUNOANÁLISIS (RIA)</i>	141
2.3 PROCEDIMIENTO	144
2.3.1 <i>ELECCIÓN DE ADJETIVOS IDIOGRÁFICOS</i>	144
2.3.2 <i>SESION EXPERIMENTAL</i>	145
2.3.3 <i>PRUEBAS GRUPALES</i>	147
2.3.4 <i>PRUEBAS INDIVIDUALES</i>	149
2.3.4.1 <i>MCP (Memoria a Corto Plazo)</i>	149
2.3.4.2 <i>REGISTRO SENSORIAL</i>	150
2.3.4.3 <i>REGISTRO SENSORIAL Y ACCESO A MLP (Memoria a Largo Plazo)</i>	151
2.3.4.4 <i>ATRIBUCIÓN EMOCIONAL A ESTÍMULOS FACIALES</i>	152

2.3.4.5	ATRIBUCION EMOCIONAL A ESTÍMULOS SEMÁNTICOS	153
2.3.4.6	ATRIBUCIÓN EMOCIONAL A ESTÍMULOS FACIALES CON INTERFERENCIA SEMÁNTICA	154
2.3.4.7	ATRIBUCIÓN EMOCIONAL A ESTÍMULOS SEMÁNTICOS CON INTERFERENCIA FACIAL	155
2.3.4.8	ESCUCHA DICÓTICA.....	157
2.3.4.9	CODIFICACIÓN SEMÁNTICA CON INTERFERENCIA EN EL CAMPO VISUAL. ASIMETRÍA: RECONOCIMIENTO SEMÁNTICO Y TIEMPO DE LECTURA	159
2.3.5	ANÁLISIS HORMONALES POR RADIOINMUNOENSAYO (RIA).....	161
2.3.5.1	CORTISOL	162
2.3.5.2	TESTOSTERONA.....	164
2.3.5.3	ESTRADIOL.....	166
3.	RESULTADOS.....	169
3.1	INTRODUCCIÓN.....	169
3.2	MEMORIA A CORTO PLAZO. RECUERDO LIBRE.....	172
3.2.1	Diferencias intra-grupo.....	172
3.2.2	Mujer vs. Hombre.....	174
3.2.3	Mujer E vs. Mujer	174
3.2.4	Mujer E vs. Hombre	174
3.3	REGISTRO SENSORIAL. SÍLABAS PERCIBIDAS	178
3.3.1	Mujer vs Hombre.....	178
3.3.2	Mujer E vs. Mujer	178
3.3.3	Mujer E vs. Hombre	178
3.4	ACCESO A MEMORIA A LARGO PLAZO. RESPUESTA EVOCADA.....	181
3.4.1	Diferencias intra-grupo.....	181
3.4.2	Mujer vs. Hombre.....	184
3.4.3	Mujer E vs. Mujer	184
3.4.4	Mujer E vs. Hombre	184
3.5	ATRIBUCIÓN EMOCIONAL A ESTÍMULOS FACIALES.....	186
3.5.1	Diferencias intra-grupo.....	186
3.5.2	Mujer vs. Hombre.....	187
3.5.3	Mujer E vs. Mujer	187
3.5.4	Mujer E vs. Hombre	187
3.6	TIEMPO EMPLEADO EN REALIZAR ATRIBUCIONES EMOCIONALES A ESTÍMULOS FACIALES VS. ATRIBUCIONES EMOCIONALES A ESTÍMULOS FACIALES CON INTERFERENCIA SEMÁNTICA.....	190
3.6.1	Diferencias intra-grupo.....	190
3.7	ATRIBUCIÓN EMOCIONAL A ESTÍMULOS FACIALES CON INTERFERENCIA SEMÁNTICA.....	194
3.7.1	Diferencias intra-grupo.....	194
3.7.2	Mujer vs. Hombre.....	195
3.7.3	Mujer E vs. Mujer	195
3.7.4	Mujer E vs. Hombre	196
3.8	TIEMPO EMPLEADO EN REALIZAR ATRIBUCIONES EMOCIONALES A ESTÍMULOS FACIALES VS. ATRIBUCIONES EMOCIONALES A ESTÍMULOS SEMÁNTICOS	201
3.8.1	Diferencias intra-grupo.....	201
3.9	ATRIBUCIÓN EMOCIONAL A ESTÍMULOS SEMÁNTICOS.....	205
3.9.1	Diferencias intra-grupo.....	205
3.9.2	Mujer vs. Hombre.....	207
3.9.3	Mujer E vs. Mujer	207
3.9.4	Mujer E vs. Hombre	207
3.10	TIEMPO EMPLEADO EN REALIZAR ATRIBUCIONES EMOCIONALES A ESTÍMULOS SEMÁNTICOS VS. ATRIBUCIONES EMOCIONALES A ESTÍMULOS SEMÁNTICOS CON INTERFERENCIA FACIAL.....	210
3.10.1	Diferencias intra-grupo.....	210
3.11	ATRIBUCIÓN EMOCIONAL A ESTÍMULOS SEMÁNTICOS CON INTERFERENCIA FACIAL.....	214
3.11.1	Diferencias intra-grupo.....	214
3.11.2	Mujer vs. Hombre.....	215
3.11.3	Mujer E vs. Mujer	216
3.11.4	Mujer E vs. Hombre	216

3.12	TIEMPO EMPLEADO EN REALIZAR ATRIBUCIONES EMOCIONALES A ESTÍMULOS FACIALES CON INTERFERENCIA SEMÁNTICA VS. ATRIBUCIONES EMOCIONALES A ESTÍMULOS SEMÁNTICOS CON INTERFERENCIA FACIAL.....	222
3.12.1	<i>Diferencias intra-grupo</i>	222
3.13	ESCUCHA DICÓTICA: ASIMETRÍA.....	226
3.13.1	<i>Diferencias intra-grupo</i>	226
3.13.2	<i>Mujer vs. Hombre</i>	226
3.13.3	<i>Mujer E vs. Mujer</i>	226
3.13.4	<i>Mujer E vs. Hombre</i>	227
3.14	ESCUCHA DICÓTICA: ADJETIVOS IDIOGRÁFICOS_ VALENCIA Y ASIMETRÍA.....	229
3.14.1	<i>Diferencias intra-grupo</i>	229
3.14.2	<i>Mujer vs. Hombre</i>	231
3.14.3	<i>Mujer E vs. Mujer</i>	232
3.14.4	<i>Mujer E vs. Hombre</i>	232
3.15	ESCUCHA DICÓTICA: ADJETIVOS NORMATIVOS_ VALENCIA Y ASIMETRÍA.....	238
3.15.1	<i>Diferencias intra-grupo</i>	238
3.15.2	<i>Mujer vs. Hombre</i>	241
3.15.3	<i>Mujer E vs. Mujer</i>	241
3.15.4	<i>Mujer E vs. Hombre</i>	242
3.16	CODIFICACIÓN SEMÁNTICA EN LA MLP: TIEMPO DE LECTURA, RECONOCIMIENTO Y ASIMETRÍA. 250	
3.16.1	<i>Diferencias intra-grupo</i>	250
3.16.2	<i>Mujer vs. Hombre</i>	252
3.16.3	<i>Mujer E vs. Mujer</i>	253
3.16.4	<i>Mujer E vs. Hombre</i>	253
3.17	TEST DE INTERPRETACIÓN SELECTIVA DE DATOS (TISD).....	256
3.17.1	<i>Mujer vs. Hombre</i>	256
3.17.2	<i>Mujer E vs. Mujer</i>	256
3.17.3	<i>Mujer E vs. Hombre</i>	256
3.18	TEST DE APTITUDES DIFERENCIALES-RAZONAMIENTO VERBAL (DAT-VR).....	258
3.18.1	<i>Mujer vs. Hombre</i>	258
3.18.2	<i>Mujer E vs. Mujer</i>	258
3.18.3	<i>Mujer E vs. Hombre</i>	258
3.19	TEST DE APTITUDES DIFERENCIALES-RELACIONES ESPACIALES (DAT-SR).....	260
3.19.1	<i>Mujer vs. Hombre</i>	260
3.19.2	<i>Mujer E vs. Mujer</i>	260
3.19.3	<i>Mujer E vs. Hombre</i>	260
3.20	EVALUACIÓN DE LA RAPIDEZ PERCEPTIVA DE SITUACIONES ESPACIALES (SIT-1).	262
3.20.1	<i>Mujer vs. Hombre</i>	262
3.20.2	<i>Mujer E vs. Mujer</i>	262
3.20.3	<i>Mujer E vs. Hombre</i>	262
3.21	INVENTARIO DE DEPRESIÓN DE BECK (BDI).....	264
3.21.1	<i>Mujer vs. Hombre</i>	264
3.21.2	<i>Mujer E vs. Mujer</i>	264
3.21.3	<i>Mujer E vs. Hombre</i>	264
3.22	ITEMS DE ANSIEDAD.....	266
3.22.1	<i>Mujer vs. Hombre</i>	266
3.22.2	<i>Mujer E vs. Mujer</i>	266
3.22.3	<i>Mujer E vs. Hombre</i>	266
3.23	CORTISOL.....	268
3.23.1	<i>Mujer vs. Hombre</i>	268
3.23.2	<i>Mujer E vs. Mujer</i>	268
3.23.3	<i>Mujer E vs. Hombre</i>	268
3.24	TESTOSTERONA.....	271
4.	DISCUSIÓN.....	272
4.1	EFFECTOS PERINATALES DEL ESTRADIOL. DIFERENCIAS SEXUALES.....	272
4.1.1	<i>Asimetría de las funciones cognitivas</i>	272

4.1.2	<i>Procesamiento emocional</i>	304
4.1.3	<i>Procesamiento cognitivo</i>	333
4.2	EFFECTOS DEL ESTRADIOL DURANTE EL CICLO MENSTRUAL.....	358
4.2.1	<i>Asimetría de las funciones cognitivas</i>	359
4.2.2	<i>Procesamiento emocional</i>	363
4.2.3	<i>Procesamiento cognitivo</i>	390
4.3	EFFECTOS DEL ESTRADIOL DURANTE LA EDAD ADULTA EN LA MUJER. DIFERENCIAS SEXUALES ..	419
4.3.1	<i>Asimetría de las funciones cognitivas</i>	419
4.3.2	<i>Procesamiento emocional</i>	423
4.3.3	<i>Procesamiento cognitivo</i>	435
4.4	CONCLUSIÓN	461
5.	BIBLIOGRAFÍA	464

1. Introducción

1.1 *Diferencias sexuales cognitivas y emocionales*

1.1.1 Edad adulta

El sistema nervioso central humano (SNC) está organizado de una forma masculina o femenina desde las primeras fases del desarrollo prenatal por la presencia o ausencia, respectivamente, de hormonas esteroides gonadales. Aunque esta organización dimórfica sexual debe estar marcando diferencias sexuales en determinadas conductas y actitudes desde la infancia, estas diferencias pueden aumentar o aparecer, según sea el caso, cuando estos circuitos neuronales, organizados prenatalmente, son influidos por los esteroides sexuales segregados durante y después de la pubertad.

A este respecto resulta interesante señalar que ha sido observado (Bárbera, 1998) que los adolescentes con desarrollo prematuro, con independencia de cual fuera el sexo, ejecutan mejor los tests de capacidades verbales que los más tardíos, mientras que éstos superaban a los primeros en los tests de capacidades espaciales. Estos autores afirman que dado que las mujeres normalmente llegan a la pubertad antes que los hombres, las diferencias en la función cognitiva entre unos y otras podrían reflejar la organización cerebral diferencial mediada por los esteroides sexuales peripuberales coincidentes con los ritmos diferenciales de maduración cerebral. Sin embargo, puesto que existe un periodo de madurez neuronal anterior a éste, en la etapa prenatal del desarrollo, otra alternativa a las diferencias sexuales aptitudinales halladas en los adolescentes, y bajo mi punto de vista más acertada, sería el que la mayor cantidad de estradiol hallada en los fetos masculinos durante el periodo prenatal podría estar acelerando el desarrollo y la

diferenciación neuronal de éstos llegando a alcanzar un grado de madurez neuronal más precoz que el de los fetos femeninos desde el nacimiento. Este hecho implicaría una mayor especialización hemisférica derecha en aquellas funciones vinculadas con dicho hemisferio en el caso de los niños a lo largo de su desarrollo postnatal, y una menor especialización hemisférica, y por tanto una mayor implicación funcional de ambos hemisferios, en el caso de las niñas. Lo que explicaría la más temprana adquisición de tareas vinculadas con el hemisferio izquierdo, en el caso de las niñas, en un periodo temprano de la ontogenia en el que la mayor parte del desarrollo cognitivo está asociado con el hemisferio derecho.

Por otra parte, algunos autores (Bárbera, 1998) señalan que muchas de las diferencias sexuales actitudinales no se hacen evidentes hasta la adolescencia (entre los 11 y 13 años), lo que las hace más proclives a ser mediadas por efectos hormonales en este segundo periodo de madurez. Sin embargo, tanto los hallazgos derivados de la clínica como los de otros estudios experimentales, muestran que estas diferencias sexuales existen ya desde una edad muy temprana de la infancia, como será puesto de manifiesto en el siguiente apartado.

Es numerosa la bibliografía que hace referencia a las diferencias halladas en las puntuaciones obtenidas entre hombres y mujeres en determinadas destrezas y capacidades cognitivas (Rosenzweig et al., 1997)(Kandel et al., 1997)(Geschwind et al., 1984)(Randy, 1996)(Bárbera, 1998)(Portellano, 1992)(Davidson et al., 1995)(Kimura et al., 1992). Como término medio las mujeres obtienen mayores puntuaciones en:

- Ortografía, capacidad gramatical y fluidez verbal: lenguaje comprensivo, expresivo y creativo.
- Cálculo y razonamiento aritmético (que requieren uso de estrategias verbales).

- Velocidad de percepción (reconocer algo como familiar).
- Precisión en la ejecución de tareas manuales y en habilidades de tareas motoras delicadas (movimientos finos). Y en general en aquellas tareas manuales que requieren conductas próximas al cuerpo (como la prueba de Purdue Pegboard).
- La codificación y decodificación de la conducta no verbal.
- Son más sensibles al sonido que los hombres a cualquier edad, oyen tonos puros a umbrales inferiores que los hombres. (entre estudiantes de edades situadas entre 18 y 26 años el nivel medio de tolerancia al ruido es de unos 83 dB para los hombres y de 76 dB para las mujeres).
- Tienen mayor tolerancia a la intensidad de luz; por término medio, las mujeres soportan niveles de intensidad de luz superiores a los de los hombres; a la inversa, cuando se someten a exámenes a sujetos con buena agudeza visual, las mujeres experimentan la adaptación a la oscuridad con más rapidez que los hombres.
- En la sensibilidad e identificación de olores (poniéndose de manifiesto en diversos estudios multiculturales). Las mujeres son aproximadamente 1000 veces más sensibles que los hombres a olores de almizcle (como pentadecanolida y oxohexadecanolida), sensibilidad que empieza en la pubertad, y que parece depender de los estrógenos.
- En la sensibilidad, identificación y diferenciación de los sabores.

Como término medio los hombres obtienen mayores puntuaciones en:

- Habilidades visoespaciales: medidas de rotación mental de objetos, pruebas de horizontalidad-verticalidad (orientación), interpretación de mapas, visualización mental de las relaciones entre los objetos en el espacio, resolución de problemas de laberinto y reconocimiento y detección de formas.

- Ejecuciones matemáticas en pruebas que evalúan geometría, medición y probabilidad (actividades que precisan de estrategias visoespaciales).
- Mayor rapidez en procesar información de tipo emocional.
- Tienen mejor agudeza visual que las mujeres. La percepción visual, sobre todo con respecto a las capacidades visoespaciales, es notablemente mejor en los hombres que en las mujeres de cualquier edad.
- En tareas que requieren conductas dirigidas a objetos distantes (como el tiro al blanco).

El modelo masculino de procesamiento cognitivo implica lateralización de función, mientras que el modelo femenino presenta una distribución más igualada de la función cognitiva entre los dos hemisferios. En general, la mayor asimetría funcional de los varones guarda relación con una mayor rapidez en procesar información de tipo emocional (Turner et al., 1994)(David et al., 1990), frente a las mujeres, las cuales pueden estar utilizando componentes verbales para tal procesamiento (Harrynson et al., 1990), al igual que puede estar ocurriendo con las tareas de tipo espacial, donde posiblemente estén utilizando estrategias verbales inadecuadas.

Las pruebas realizadas mediante escucha dicótica y el taquistoscopio muestran que para la información auditiva y visual los cerebros de las mujeres están menos lateralizados que los de los hombres, estudios que son corroborados por otros de diverso tipo:

- En las mujeres se observa un mayor incremento de la gesticulación durante la producción verbal que en los hombres (Volf et al., 1995).

- Las mujeres presentan un mayor número de interferencias en ambas manos durante la realización de pruebas de interferencias verbales-manuales, que los hombres (Banich et al., 1992).
- Cuando se trata de reaccionar ante información auditiva que llega al oído izquierdo, los hombres son mucho más lentos y cometen más errores que las mujeres (Randy, 1996).
- Las mujeres muestran menos diferencias que los hombres tanto en la velocidad como en la precisión de respuesta entre ambos oídos, así como entre los campos visuales derecho e izquierdo (Randy, 1996).
- La experimentación con estimulación taquitoscópica unilateral y bilateral sugiere que la cooperación interhemisférica ocurre o incrementa como función de la complejidad del test en general y de la carga de memoria en particular. Así mismo, la carga de la memoria aumenta significativamente la frecuencia de errores, y la omisión de errores, de una forma lineal (Braun et al., 1994). Los hombres, como término medio, en pruebas de procesamiento interhemisférico, cometen significativamente más errores, y omiten significativamente más respuestas, que las mujeres. Por otra parte, el tiempo de transferencia interhemisférica o el tiempo de reacción es mayor en la mujer que en el hombre, independientemente de la carga de memoria (Braun et al., 1994).
- Ante la presentación de un estímulo evocado auditivo de una latencia de 100ms (M100), en la mujer se produce una activación simétrica en el giro superior temporal, mientras que en el hombre la localización hemisférica es asimétrica en la región anterior derecha frente a la izquierda. Así mismo, otros estudios de imágenes cerebrales han hallado una actividad unilateral del hemisferio izquierdo en hombre, y una activación bilateral en mujeres, durante la realización de tareas verbales con componentes fonológicos (Sanders et al., 1997).

- Durante un estado de relajación la mujer exhibe un mayor incremento de la actividad alfa en el hemisferio izquierdo, comparada con el hombre (Wisniewski et al., 1998).
- Se ha observado una mayor supresión del ritmo alfa en la región temporal del hemisferio derecho de los hombres, comparado con las mujeres, durante pruebas de visualización y procesamiento de la información musical, y del hemisferio izquierdo durante el procesamiento verbal y aritmético. No se observan diferencias significativas en la asimetría alfa durante la realización de las mismas pruebas en la mujer (Wisniewski et al., 1998).
- Una alta habilidad en la prueba de visualización de objetos está correlacionada con el incremento de la activación del hemisferio derecho y el decremento del hemisferio izquierdo en hombres, pero no en mujeres. Es más, los hombres y mujeres con baja habilidad espacial exhiben menos activación del hemisferio derecho, y más del izquierdo (desactivación alfa), comparado con los hombres de alta habilidad espacial durante la visualización de objetos (Wisniewski et al., 1998).
- La asimetría alfa entre el hemisferio izquierdo y derecho ocurre en el hombre cuando la dificultad de la prueba es alta, y en la mujer cuando la dificultad es baja, mostrando una interacción sexualmente dimórfica entre la carga cognitiva y la señal asimétrica alfa (Wisniewski et al., 1998).
- Mediante la imagen por resonancia magnética funcional (RMF) se ha hallado que durante el procesamiento fonológico la activación cerebral es mayor en el giro frontal inferior izquierdo en el caso de los hombres, mientras que en las mujeres la activación de esta región es igual en ambos hemisferios (Wisniewski et al., 1998).
- En general, los hombres que han sufrido una apoplejía en el lado izquierdo del cerebro presentan déficits verbales, si bien estos mismos déficits pueden presentarse o no en mujeres con una lesión vascular cerebral en el hemisferio izquierdo. Si los

hombres sufren un daño en el lado derecho del cerebro, resultan afectadas sus capacidades visoespaciales. En muchos casos, las mujeres que padecen apoplejías en el lado derecho del cerebro no muestran ninguna disminución apreciable en sus capacidades conductuales o cognitivas (Bárbera, 1998).

Existe acuerdo entre numerosos autores (Kandel et al., 1997)(Randy, 1996)(Chalvin, 1995)(Portellano, 1992)(Davidson et al., 1995) en afirmar que las mujeres muestran, en general, una mayor simetría de las funciones cognitivas, siendo su procesamiento cognitivo más holístico, intuitivo, creativo e inductivo. Los hombres muestran, en general, una mayor asimetría de las funciones cognitivas, siendo su procesamiento cognitivo más especializado, lógico, razonado y deductivo.

Existen estudios en los que se pone de manifiesto diferencias sexuales en otros tipos de razonamientos como el moral, de carácter más social (Bárbera, 1998). Estos estudios distinguen entre dos modalidades de razonamiento moral: el razonamiento basado en normas generales y aquel que implica enjuiciar poniéndose en la perspectiva particular de otra persona, señalando que aunque ambos son complementarios y pueden darse en cualquier persona, el primero aparece con más frecuencia en hombres y el segundo en mujeres. Sin embargo, dichos estudios han supuesto una fuerte controversia y han sido objeto de numerosas críticas.

Algunos autores (Bárbera, 1998) señalan que no se observan diferencias significativas entre sexos en pruebas de visualización espacial que requieren estrategias analíticas y secuenciales, próximas al razonamiento matemático deductivo, así como en funciones intelectuales globales (como las pruebas que miden cociente intelectual).

Algunos autores (Andreasen et al., 1993) encuentran relaciones entre el cociente intelectual (CI) (medido a través de la Escala de Inteligencia para Adultos de Wechsler Revisada (WAIS-R)) y una variedad de medidas de la estructura y el metabolismo

cerebral. Cuando se examina la relación entre género, talla de las estructuras cerebrales, y las escalas verbal, manipulativa y global, se ha hallado que:

- Las mujeres de avanzada edad tienen significativamente menos pérdida que los hombres en la memoria verbal, mientras que los hombres tienen significativamente mejor preservadas las habilidades visuoespaciales, incluyendo las tareas visuoconceptual, constructivas y de memoria espacial. Este hecho se ha relacionado con el decline significativamente mayor en las mujeres del metabolismo hipocámpico y del volumen del lóbulo parietal, con respecto a los hombres, por estar ambas regiones involucradas en la memoria y las funciones visuoespaciales, contribuyendo a las diferencias sexuales halladas en los síntomas del Alzheimer (Murphy et al., 1996).
- Hombres y mujeres muestran correlaciones significativas entre la puntuación global del CI y el volumen de la mayoría de las regiones estudiadas (cerebro, lóbulo temporal, cerebelo e hipocampo, en la región izquierda y derecha), excepto en el lóbulo temporal izquierdo e hipocampo derecho en el caso de los hombres.
- Las mujeres tienen correlaciones significativas entre la escala verbal y el volumen intracraneal, cerebeloso, cerebral izquierdo y derecho, lóbulo temporal izquierdo y derecho, y volumen del hipocampo izquierdo y derecho. Por otra parte, las correlaciones con la escala manipulativa están limitadas al cerebelo, lóbulo temporal derecho e hipocampo izquierdo.
- El hombre tiende a mostrar fuertes correlaciones entre la escala manipulativa y la talla del cerebro izquierdo y derecho, cerebelo e hipocampo izquierdo; la escala verbal sólo correlaciona con el lóbulo temporal derecho y el cerebelo.

- Hombres y mujeres tienen correlaciones significativas entre el CI y el volumen de materia gris (MG), pero no con el volumen de materia blanca (MB) y de fluido cerebro-espinal (CSF).

El mayor volumen de MG puede estar reflejando un mayor número de somas de células nerviosas y de expansiones dendríticas (mayor densidad neuronal); un mayor número de conexiones neuronales presumiblemente aumenta la eficacia del procesamiento computacional en el cerebro.

Aunque el volumen intracraneal y el tamaño derecho e izquierdo cerebral muestran correlaciones positivas significativas con el CI, análisis subsecuentes indican que este mayor volumen podría deberse al mayor volumen de regiones específicas del cerebro estrechamente relacionadas con las funciones cognitivas de alto orden. Dentro de las regiones subcorticales del cerebro hay una diferencia entre las estructuras subcorticales involucradas en funciones como la memoria o el lenguaje y aquellas involucradas en la formación de hábitos, funciones motoras o emocionales. Así, se observa una correlación significativa entre la inteligencia y el volumen hipocámpico, pero no entre el CI y el volumen del caudado.

Aunque la talla del cerebro, o de algunas subregiones, expliquen entre un 12% y un 31% de la varianza del CI, este porcentaje de varianza es relativamente pequeño, así, aunque la talla sea uno de los factores relacionados con el CI, muchos otros factores deben de ser también importantes. Estos otros factores deberían de reflejar la “cualidad” más que la “cantidad” del tejido cerebral: la complejidad de los circuitos, la expansión dendrítica, el número de sinapsis, el espesor de la mielina, la eficiencia metabólica, o la eficiencia en la producción de neurotransmisores, su liberación y su recaptación. Estos

factores deberían facilitar la velocidad y la eficiencia en el transfer del cerebro y en su capacidad para procesar múltiples tareas de múltiples géneros.

Puesto que las medidas en la estructura del cerebro fueron corregidas según el peso, los diferentes patrones y el mayor número de correlaciones observadas en la mujer, con respecto al hombre, no pueden ser explicadas en base a la talla del cuerpo. Más bien parece reflejar una interacción entre diferencias sexuales, desarrollo del cerebro y morfología, y funciones cognitivas.

1.1.2 Infancia

Algunos autores (Wisniewski et al., 1998)(Chalvin, 1995) han hipotetizado que los patrones de asimetría sexualmente dimórficos están influenciados por el rango de maduración física puberal de ambos sexos. Estos estudios sugieren que la madurez puberal temprana correlaciona con patrones de simetría cortical (patrón más típico de la mujer), mientras que la madurez tardía correlaciona con patrones de mayor asimetría (patrón más típico del hombre). Hombres y mujeres cuya madurez ha sido más tardía muestran un mayor grado de asimetría en pruebas de escucha dicótica verbal (a favor del oído derecho/hemisferio izquierdo) que aquellos con una madurez más precoz. Por otra parte, aquellos hombres y mujeres con una madurez precoz obtienen un mejor rendimiento en pruebas verbales que aquellos con madurez tardía, mientras que éstos obtienen mejores puntuaciones en pruebas espaciales (Chalvin, 1995).

Sin embargo, otros trabajos (Wisniewski et al., 1998) indican que los sujetos con maduración tardía no están más lateralizados en el procesamiento dicótico vocal-consonante. Aunque aquellos con maduración tardía exhibieron un incremento en la preferencia del hemisferio derecho para los tonos cuando fueron examinados

prepuberalmente, los que tuvieron una madurez temprana exhibían este incremento (preferencia del hemisferio derecho para los tonos) una vez alcanzada la pubertad. Estudios sobre mujeres que alcanzaron la pubertad precozmente por motivos idiopáticos, muestran que éstas diferían en sus patrones de lateralización con respecto a las mujeres control.

El fenotipo del sistema nervioso, inicialmente indiferenciado y bipotencial, se determina, en gran medida, por la exposición a hormonas esteroideas específicas durante un periodo crítico del desarrollo fetal, creando una impronta específica de género. En la edad adulta las hormonas esteroideas deben conducir a la expresión de determinadas conductas sexuales específicas, siendo sus acciones en el sistema nervioso inductivas y transitorias. Hoy día se sabe que los comportamientos sexualmente dimórficos dependen, en muchas especies de vertebrados, incluyendo a los seres humanos, de las acciones cualitativamente distintas de las hormonas gonadales, a lo largo de las 2 etapas distintas del ciclo vital. Prueba de ello, en primates, es que la expresión de diferencias sexuales en la conducta de juego, o en la agresividad, requiere los efectos organizacionales de los andrógenos, pero no los activacionales, esto es, estas diferencias conductuales se observan antes de alcanzar la pubertad.

Se ha intentado explicar el modo específico en que cada sexo se lateraliza, habiendo generado gran cantidad de resultados no exentos de ambigüedades y contradicciones. Las hipótesis con mayor confirmación experimental han sido: a) existencia de una mayor lateralización en los varones, relacionada con niveles altos de hormonas fetales; b) las diferencias sexuales en lateralización están relacionadas con diferencias sexuales en el ritmo de maduración física; y c) no hay suficiente apoyo para vincular directamente la lateralización cerebral con el desarrollo de capacidades cognitivas (Bárbera, 1998)

Existen datos que sugieren (Kandel et al., 1997) que los niños alcanzan un grado de especialización hemisférica a edades más tempranas que las niñas. Por tanto, durante un periodo de tiempo prolongado del desarrollo puede existir una diferencia sexual en la localización hemisférica de ciertas funciones cognitivas.

Si el hemisferio derecho de las niñas no está especializado para una función cognitiva particular, es posible entonces, que retenga una mayor plasticidad durante un periodo de tiempo más largo que en los niños. Datos derivados de la clínica apoyan esta idea (Kandel et al., 1997).

Diferencias cognitivas, emocionales y conductuales se han encontrado en niños y niñas desde edades tempranas. Como término medio:

- Las chicas asumen conductas maternas con más frecuencia que los chicos (Randy, 1996).
- En general, los niños se muestran significativamente más agresivos, y tienen reacciones más rápidas (Chalvin, 1995), que las niñas en relación con todas las opciones analizadas: diferentes niveles de edad, diversas culturas, y en todos los tipos de agresión. Algunos autores han encontrado que las diferencias obtenidas en agresión varían en sentido inverso al promedio de edad estudiado, siendo mucho mayor durante la infancia que durante la pubertad y la adolescencia (Bárbera, 1998). La observación de que los chicos juegan más tosca y vigorosamente, y participan más en riñas y disputas, que las chicas, ha sido demostrada en varias culturas y en una variedad de especies, incluida la humana (Junqueira, 1996).
- En las chicas se ha observado (Reinisch, 1991) una menor participación en deportes que exigen contacto físico y una preferencia por aquellos deportes que se practican individualmente con respecto a los chicos. En dicho estudio, éstos son más activos y

competitivos en la participación de juegos competitivos y aquellas muestran mayores preferencias por actividades físicamente más pasivas (como leer o ver la televisión).

- En la detección de algunos olores, como el acetato de amilo, las chicas son muy superiores a los chicos a concentraciones bajas, antes de la pubertad.
- Las niñas son más sensibles al sonido que los niños: niñas recién nacidas de 12 a 14 semanas de vida muestran aprendizaje mediante condicionamiento operante cuando la recompensa es un tono de baja frecuencia, pero no cuando el reforzamiento es un estímulo visual; el nivel medio de tolerancia al ruido en niños de edades comprendidas entre los 5 y 12 años es de 82 dB para los chicos y de 73 dB para las chicas (Randy, 1996).
- La agudeza visual es mayor en los niños. Los niños recién nacidos consideran que la información visual es más recompensante que la auditiva. Niños de 12 a 14 semanas de vida muestran aprendizaje mediante condicionamiento operante cuando el reforzamiento es visual, pero no cuando es auditivo (Randy, 1996).
- En la gran mayoría de los niños de pecho los conjuntos de neuronas implicados en el reconocimiento de caras están localizados en el hemisferio derecho, mientras que una gran parte de las niñas utilizan el hemisferio izquierdo (Chalvin, 1995).
- Las niñas presentan una manifestación del código simbólico más temprano que los niños: lenguaje y juego simbólico (Bermejo, 1994).
- Las niñas muestran una mejor comprensión y una más rápida adquisición del lenguaje, tanto de la primera lengua como de otras adicionales (Randy, 1996).
- A la edad de los 5 años los niños consiguen con la mano derecha mejores realizaciones que las niñas (Chalvin, 1995).
- Las niñas ejecutan movimientos sucesivos con los dedos más rápido, y con mayor coordinación, que los niños, entre los 5 y los 10 años (Ross et al., 1998).

- Las niñas aventajan a los niños en capacidades verbales (Randy, 1996)(Gómez et al., 1999); por su parte, los chicos tienen más probabilidades de padecer dislexia y tartamudeo que las chicas (Randy, 1996). Normalmente, ellos son mejores que ellas en tareas que requieren aptitudes visoespaciales (Randy, 1996)(Gómez et al., 1999)
- En pruebas de procesamiento espacial los niños ejecutan tareas (como discriminación táctil de la forma) de modo acorde a una especialización del hemisferio derecho (superioridad de la mano izquierda), a los 6 años. Las niñas no muestran la existencia de una representación bilateral (no hay una clara superioridad de una mano) hasta la edad de 13 años (Kandel et al., 1997).
- Los chicos, de 6 a 13 años, son funcionalmente más asimétricos que las chicas de la misma edad en pruebas de procesamiento sobre formas (más específica del hemisferio derecho) (Wisniewski et al., 1998).
- A los 15 años un adolescente llega a cuadruplicar su velocidad de aprendizaje en comparación con los años precedentes (13 y 14 años). Las niñas tienen, sin embargo, un desarrollo de su potencial cerebral más precoz: a los 11 años multiplican por 2 sus capacidades, en tanto que esta duplicación del potencial sucede en los niños a los 15 años (Chalvin, 1995).
- Las niñas están menos lateralizadas que los niños (Portellano, 1992).
- Las niñas tienen más dificultad para reconocer su derecha o su izquierda (como consecuencia de su falta de especialización hemisférica) que los niños (Chalvin, 1995).

Un estudio sobre el éxito escolar comparando niños y niñas ha puesto de manifiesto que las niñas tienen menos retraso, repiten menos que los niños, y aprueban más en el bachillerato (Chalvin, 1995).

Sin embargo, no se han hallado (Reiss et al., 1996) diferencias significativas, en niños de 5 a 17 años, en cuanto a la media obtenida en el cociente de inteligencia (CI) (113 ± 15 en las niñas y 105 ± 17 en los niños). El volumen de las regiones anatómicas asociadas con el CI tampoco difiere significativamente entre los 2 grupos (niños vs. niñas). Pero cuando se estudia la relación entre el CI y el volumen anatómico del cerebro, eliminando la variable sexo, se observa que la materia gris (MG) (frente a la materia blanca (MB) y al fluido cerebro-espinal (CSF)) es un predictor estadísticamente significativo de la varianza (15%), esto es, un mayor volumen de MG predice altas puntuaciones en CI. Cuando se estudia la región específica de la MG que mejor predice el CI se ha apreciado que, aunque la MG subcortical también contribuye a la varianza en el CI, es la MG de la región prefrontal la que predice la mayor parte de la varianza en el CI (cerca del 20%). Esta región es conocida por ser un centro regulatorio de actividades cerebrales como la atención selectiva, la memoria de trabajo, la inhibición y otras funciones ejecutivas de orden superior. Es conocida, además, por encontrarse bajo un considerable proceso de mielinización durante la infancia tardía y el comienzo de la etapa adulta.

1.1.3 Estradiol: su relación con la adquisición de un estilo cognitivo-afectivo depresógeno

Han sido descritos un mayor número de trastornos afectivos unipolares en las chicas que en los chicos. La prevalencia de la depresión unipolar, para el 90% de los casos, se sitúa en un 2-3% en el caso de los chicos y un 4-5% en el caso de las chicas; existiendo un riesgo del 10% en los chicos y del 25% en las chicas de padecer, al menos, un episodio a largo de su vida (Medina et al., 1998). Las investigaciones epidemiológicas sobre los trastornos afectivos en niños y en adolescentes han ido en aumento durante los

últimos años (Monedero et al., 1990)(Bragado et al., 1995)(Turner et al., 1994)(Rorsman et al., 1990)(Harrington et al., 1990)(Domenéch et al., 1990), poniendo de manifiesto la influencia de la edad sobre la prevalencia de los trastorno depresivos, según el criterio de la DSM-IV, apreciándose en general un marcado aumento desde los 6 años (1.07%) hasta los 10-13 años (4.35%). Un menor número de investigaciones hacen referencia a la influencia de la variable sexo, sin embargo existen datos que apoyan una mayor incidencia de niños con depresión (6.98%) que de niñas (4.76%) antes de los 8 años y medio. (Monedero et al., 1990), relación que se invierte a la edad de los 14 años, donde las niñas representan un 7.14% de la muestra frente al 4.35% de los niños (Bragado et al., 1995). Los estudios realizados sobre niños de edades comprendidas entre los 10 y 11 años son en muchas ocasiones contradictorios (Gómez et al., 1999)(Cantwell et al., 1987).

Las descripciones demográficas de los padres, así como la edad media, el nivel de estudios, la situación laboral, el nivel económico, y la situación familiar, no son significativas cuando se relacionan con el porcentaje de niños y niñas con depresión (Bragado et al., 1995). Por lo que estas diferencias encontradas entre ambos sexos no pueden ser atribuidas solamente a las distintas experiencias sociales a las que un niño es expuesto a lo largo de su desarrollo (Kandel et al., 1997), más bien pudieran estar indicando la existencia de diferencias cerebrales, anatómicas o funcionales, ligadas al sexo. Algunos autores (Kandel et al., 1997) sostienen que estilos cognitivos distintos pudieran ser la expresión de estas diferencias cerebrales sexuales, pudiendo predisponer a un tipo u otro de trastorno psicopatológico ligado al sexo.

Un gran número de investigaciones revelan la influencia del HD en los procesos emocionales (Crews et al., 1995)(Lohr et al., 1995)(Banich et al., 1992)(Miller, 1995). Durante el curso de la ontogenia ya se pone de manifiesto que la región anterior del HI y

HD está especializada en procesos de aproximación y retirada, respectivamente (Tan et al., 1992). Así mismo, se ha hallado (Bradshaw et al., 1989) una correlación positiva entre la mayor actividad basal del lóbulo frontal derecho e izquierdo y la disposición a mostrar un afecto más o menos depresivo, respectivamente.

Existe evidencia a favor de que el tipo de distribución simétrica de las funciones cognitivas, así como el tipo de patrón de lateralidad que muestren los sujetos, guardan relación con la variable sexo. Existen evidencias de que en general las chicas son más simétricas, y menos lateralizadas, que el varón ya desde la infancia (Zapotocna et al., 1992)(Gospe et al., 1990)(Sing, 1990)(de Schoven et al., 1990) Hallazgos derivados de la clínica, en los que se observa un mejor pronóstico tras una lesión del HI en las niñas que en los niños parecen corroborar dichas investigaciones (Portellano et al., 1992).

Añadido a la mayor plasticidad de las niñas durante un periodo de desarrollo más largo que los niños (Cantwell et al., 1987), cabe destacar los resultados de otras investigaciones (Le Vay et al., 1994)(Donnelly et al., 1994) que ponen de relieve dimorfismos sexuales en el SNC, pudiendo dar lugar a una mayor integración bilateral de ambos hemisferios y a una localización más distribuida de las funciones cognitivas (Morton et al., 1994)(Njiokiktjien et al., 1994).

En los niños existe un desplazamiento progresivo de las funciones de HD al HI a lo largo de su desarrollo evolutivo (Day et al., 1997)(Roeltgen et al., 1989), hay datos que apoyan la tendencia del niño a un tipo de procesamiento más holístico que especializado, intuitivo que lógico, creativo que razonado, inductivo que deductivo (Donnelly et al., 1994), este tipo de procesamiento más característico del HD en un cerebro infantil con tendencia a la asimetría se vería más afectado por un trastorno emocional como es la depresión, puesto que éste no podría hacer uso de estrategias, aún inexistentes, del hemisferio contralateral, y puesto que la mayor parte de la información

va a ser procesada y almacenada en un hemisferio que predispone a experimentar los estímulos como más displacenteros. Ésto podría estar relacionado con el mayor porcentaje de niños, que de niñas, con depresión en la infancia temprana (Gómez et al., 1999) (Monedero et al., 1990), mostrando éstas un patrón de lateralidad más definido que las niñas no depresivas. Aunque ésto pudiera ser también un indicativo del inevitable retraso maduracional o el inadecuado desarrollo cognitivo que un trastorno, como es el depresivo, pudiera estar causando.

Se ha constatado que las estrategias cognitivas utilizadas por los niños de 10 y 12 años en la lectura implican la utilización de ambos hemisferios, por ser de mayor complejidad que las utilizadas por los niños de 6 y 8 años, quienes utilizan menos y peores estrategias, implicando ésto el uso casi exclusivo del HI (Roberts et al., 1989). De esta forma una marcada lateralidad a la edad de los 10 y 11 años podría ser interpretada como un índice de inmadurez cognitiva. Así, es en la infancia tardía, 10 y 12 años, donde los niños comienzan a utilizar estrategias cognitivas más complejas (Roberts et al., 1989), implicando esto una mayor integración inter-hemisférica y una mayor simetría en el procesamiento cognitivo. Esta simetría puede verse afectada por los efectos de la depresión, la cual puede estar impidiendo el correcto aprendizaje de estrategias complejas que requieran la activación bihemisférica y favoreciendo un mayor uso del HI, este retraso madurativo explicaría la mayor tasa de niñas lateralizadas en el grupo con depresión, que en el grupo sin depresión, y las peores consecuencias de dicho trastorno en la ejecución correcta de tareas aptitudinales correspondientes a ambos hemisferios (Gómez et al., 1999).

Así, la mayor simetría que muestran las niñas frente a los niños pudiera estar, por una parte, favoreciendo la temprana adquisición de estrategias cognitivas complejas y de tareas vinculadas con el HI (como las verbales), y, por otra parte, perjudicando, en

mayor medida que en los niños, el desarrollo cognitivo en el caso de presentar síntomas de depresión.

En un reciente estudio (Gómez et al., 1999) observé como la depresión afectaba principalmente al tipo de tareas relacionadas con el HD (concepción espacial) en niños de ambos sexos, y como los efectos de ésta parecen afectar también a las funciones del hemisferio contralateral (HI)(fluidez verbal) sólo en el caso de las niñas. Ésto puede estar sugiriendo que las niñas con depresión posean un patrón de activación asimétrica basal característico, que iría desde una excesiva activación del HD (produciendo interferencias en tareas vinculadas con éste) hasta una insuficiente activación del HI (lo cual afectaría a otras funciones no directamente relacionadas con el primero). Este patrón diferenciado de actividad basal asimétrica podría estar mediando un estilo emocional más depresógeno en éstas que en el caso de los niños (Armitage et al., 1995).

Este “estilo cognitivo derecho”, una vez establecidas las funciones del HI, ha sido asociado en numerosas ocasiones con síntomas depresivos en adultos (Merckelbach et al., 1990)(Milman et al., 1995) puesto que estos parecen ser una consecuencia debida más a distorsiones cognitivas que a déficits cognitivos (Crews et al., 1995)(Fox et al., 1992)(Kendall et al., 1990). Y pudiendo estar relacionado con la mayor tendencia que presentan las mujeres a interpretar como más amenazantes estímulos emocionales ambiguos que los hombres (David et al., 1990)(Crews et al., 1994).

El peor rendimiento en niños, y en mayor medida en niñas, de 11 años con síntomas depresivos con respecto a los de 10 años con depresión (Gómez et al., 1999), podría tener graves consecuencias en el desarrollo cognitivo de estos niños en edades posteriores. Por lo que sería interesante estudiar si los déficits cognitivos encontrados durante la depresión infantil a los 11 años son causa o consecuencia de ésta. Pudiendo ser uno de los factores que predispongan a un trastorno depresivo en la edad adulta.

Estudios recientes realizados con P300 (Turner et al., 1994)(Bruder et al., 1995)(Biondi et al., 1993)(MacCrimmon et al., 1991) muestran una mayor simetría en pacientes depresivos, concretamente en estadios tardíos del procesamiento cognitivo (Fox et al., 1992).

Queda por determinar si la mayor simetría funcional encontrada en las niñas pudiera tener alguna implicación en el peor pronóstico que muestran tras presentar síntomas depresivos (clínicos o subclínicos), que los niños (Donnelly et al., 1994), o si, por el contrario, la especialización hemisférica, una vez adquiridas las estrategias cognitivas básicas de cada uno de los hemisferios (11 años aproximadamente), puede estar interviniendo en el mejor pronóstico, al menos en cuanto a las aptitudes cognitivas se refiere, de la depresión..

1.2 Desarrollo y dimorfismo sexual en el sistema nervioso humano

1.2.1 Periodo prenatal, infancia y adolescencia

Por razones obvias los investigadores no pueden manipular niveles hormonales en los humanos para observar las consecuencias ulteriores sobre el cerebro y la conducta. Por consiguiente, los efectos potenciales de las hormonas en el cerebro y en la conducta humana han de deducirse mediante la descripción de modelos anatomofuncionales, aprovechando las fluctuaciones hormonales normales a lo largo de la ontogenia, o bien mediante la observación de los llamados “experimentos de la naturaleza”, situaciones en las que los individuos han sido expuestos a niveles hormonales atípicos durante algún periodo del desarrollo a lo largo de su vida.

El volumen total del tejido cerebral, incluido hemisferios cerebrales, cerebelo y tronco cerebral, incrementa de forma lineal 2,7 veces desde la semana 29 a la 41 postconcepción. El principal determinante es un marcado incremento en el volumen de materia gris (MG), del 35 al 50%, incrementando los valores absolutos de MG hasta el triple (Hüppi et al., 1998), y estando relacionado con el marcado incremento en el volumen de MG cortical, más que con el volumen de MG subcortical. Las bases de este incremento en el volumen de MG cortical han sido relacionadas primariamente con la diferenciación neuronal del último trimestre de la gestación más que con el incremento del número de neuronas (Toft et al., 1995)(Hüppi et al., 1998). La principal "selección" sináptica, con la consiguiente muerte y supervivencia neuronal, del desarrollo neocortical tiene lugar durante el primer año de vida (De Lacoste et al., 1991)(Filipek et al., 1994). En general, se observa una preponderancia, en ambos sexos, derecha de la MG cortical y subcortical, e izquierda del CSF ventricular y extraventricular, lo que sugiere el desarrollo y la maduración diferencial de los hemisferios cerebrales (Reiss et al., 1996). Aunque se han hallado diferencias significativas en asimetrías entre los 4 y los 18 años (el hemisferio cerebral, caudado, amígdala e hipocampo derecho es mayor que el izquierdo; el volumen del ventrículo lateral y el putamen izquierdo es mayor que el derecho) no se han encontrado interacciones con respecto a las variables sexo (Caviness et al., 1996).

Antes de la semana 36ª de vida la materia blanca (MB) es cuantitativamente el tipo de tejido cerebral más prominente, suponiendo el 48% del volumen total intracraneal y el 65% del volumen total cerebral, aproximadamente el 98% es inmielinizada y el 1-2% mielinizada (Hüppi et al., 1998). A la semana 36 el volumen relativo intracraneal del total de MG y el de MB inmielinizada es similar. Posteriormente el volumen de MG excederá al de MB inmielinizada debido al claro decremento de ésta. Durante este mismo periodo (después de la semana 36ª de vida) se aprecia un dramático incremento en el volumen de

MB mielinizada (hasta 5 veces aproximadamente) (Barkovich et al., 1992). La mielinización es lenta y progresiva, comienza un mes antes del nacimiento (octavo mes después de la concepción) y continúa a lo largo de la edad adulta, variando su evolución según el sexo (Chalvin, 1995).

La deposición de mielina ocurre en fases ordenadas y predecibles, comenzando, así, durante la vida intrauterina y mostrando un rápido incremento durante los dos primeros años postnatales (Ballesteros et al., 1993). Hacia los dos años de edad la apariencia del cerebro es casi idéntica a la del adulto. Después de esta edad, la mielinización ocurrirá en las fibras de asociación subcorticales y continuará hasta la edad adulta (Ballesteros et al., 1993), la MB inmielinizada progresivamente cambia a MB mielinizada, aunque esta señal sigue siendo de menor intensidad que la de MG. Una fase isointensiva con poca diferenciación entre MB y MG ocurre antes de alcanzar los patrones adultos, a partir de los 10-12 años (Ballesteros et al., 1993)(Giedd et al., 1996)(Giedd et al., 1997).

Así, el rango de crecimiento cerebral es más rápido desde la semana 29 a la 41 de vida, que en otros periodos de la ontogenia, correspondiendo con uno de los periodos en el que el SNC de ambos sexos se ven diferencialmente influidos por el estradiol, este hecho podría estar relacionado con los dimorfismos sexuales halladas desde el último trimestre de vida intrauterina hasta la adolescencia, cuando se estudia la proporción volumétrica con respecto al volumen total del cerebro:

- El volumen del tejido cerebral, y el incremento de MG cortical, es algo mayor en niños que en niñas de 29 a 41 semanas postconcepción, esta temprana diferencia en el volumen cerebral continuará hasta la edad adulta (Breedlove, 1992)(Toft et al., 1995)(Hüppi et al., 1998)(Giedd et al., 1996)(Giedd et al., 1997)(Reiss et al., 1996).

- El posible incremento asincrónico en el desarrollo fetal del surco primario o cingulado (SC), secundario (surco rostral-superior) y terciario o paracingulado (SPC), ya que el mayor volumen de MG en el SPC de los hombres, comparado con las mujeres, podría ser una consecuencia del rápido crecimiento del SC en el cerebro fetal del niño, lo que daría lugar a un SC menor y por compensación un SPC mayor (Paus et al., 1996).
- El cerebro fetal del niño muestra una asimetría significativamente mayor en las regiones estriadas y extraestriadas que el cerebro de las niñas y, generalmente, tiende a mostrar asimetrías corticales volumétricas favoreciendo el hemisferio derecho, mientras que los hemisferios de las niñas son iguales en volumen o es mayor el izquierdo (De Lacoste et al., 1991)(Filipek et al., 1994).
- El planum temporale (córtex temporal superior) es mayor en el hemisferio izquierdo que en el derecho, en el cerebro fetal del niño esta asimetría es más marcada que en el de las niñas (Allen et al., 1991 (a)).
- Algunos autores encuentran un área del cuerpo calloso (CC) mayor en niños que en niñas desde el nacimiento al año (Wisniewski et al., 1998), otros hallan un esplenium mayor en las niñas que en los niños de 2 a 16 años, manteniéndose durante la edad adulta (De Lacoste et al., 1986)(Breedlove, 1992)(Reinisch, 1991)(Allen et al., 1991 (b))(Wisniewski et al., 1998). El área medio-sagital del CC incrementa en ambos sexos, siendo este incremento mayor en el caso de las chicas que en el de los chicos, de 4 a 18 años, conduciendo a un incremento en las secciones posteriores. También el genu es sexualmente dimórfico siendo significativamente mayor en las chicas (Caviness et al., 1996).
- Entre los 7 y los 11 años, la MG subcortical (medida colectivamente) del cerebro anterior, y el cerebelo, tienen ya el volumen adulto, sólo en el caso de las chicas. El

volumen de estas estructuras en los chicos, en concreto el caudado, el putamen, la amígdala y el pálido, es mayor que el volumen adulto y, por implicación, debe decrecer antes de la edad adulta (Caviness et al., 1996)(Rajapakse et al., 1996).

- La única estructura de materia gris cerebral mayor en la edad adulta que en la infancia es el hipocampo (las fibras del fornix y de la comisura) en ambos sexos (siendo significativo sólo en el caso de las mujeres) y la amígdala sólo en las mujeres(Caviness et al., 1996).
- Entre los 4 y los 18 años el volumen de los ventrículos laterales incrementa significativamente de forma brusca en los chicos a partir de los 11 años, mientras que las chicas muestran sólo una tendencia al incremento a lo largo de la edad. Sólo en el caso de los chicos se aprecia un decremento significativo en el volumen del globo pálido izquierdo y el putamen, y una tendencia al decremento en el volumen del núcleo caudado izquierdo (a partir de los 11 años). El cuanto al volumen de la amígdala el incremento es brusco en los chicos y menor en las chicas, mientras que el volumen hipocampal muestra un incremento más brusco en las chicas que en los chicos de esta edad. El incremento en el volumen del hipocampo derecho es similar en ambos sexos, siendo menor el incremento hipocampal izquierdo en el caso de los chicos (Giedd et al., 1996)(Caviness et al., 1996).
- El volumen de MB central es menor en las chicas que en el cerebro de los chicos con respecto al volumen adulto. Por implicación, el incremento relativo de MB central debe ser mayor en el cerebro de las chicas. La edad en la que terminan de mielinizarse los axones frontales en los chicos es a los 11 años, mientras que en las chicas es a los 14 años (Chalvin, 1995)(Caviness et al., 1996).

- Entre los 4 y los 18 años, la materia blanca muestra asimetrías volumétricas favoreciendo la región derecha, sólo en el caso de las chicas (3% mayor en el hemisferio derecho que en el izquierdo) (Caviness et al., 1996).
- A los 18 años el núcleo caudado, el hipocampo y el globo pálido son mayores, mientras que la amígdala es menor, en el cerebro de las chicas que en el de los chicos (Caviness et al., 1996).

Después de la primera década de vida tanto la MB como el volumen cerebral incrementan (siendo significativo en las chicas), y el radio de MG con respecto al de MB declina (Giedd et al., 1996)(Giedd et al., 1997)(Caviness et al., 1996)(Rajapakse et al., 1996), aproximadamente hasta la segunda década de vida desde un 1.8 a un 1.3 aprox. (Caviness et al., 1996)

1.2.2 Edad adulta

En la segunda década de vida las estructuras de MG contribuyen un 60% del volumen total cerebral. El neocórtex es la estructura de MG dominante, contribuyendo con un 58% del volumen total cerebral y un 92% del total de MG. El volumen de MB, compuesta principalmente por axones mielinizados, mediando la conectividad neocortical, es el 37% del hemisferio cerebral total. El radio de MB cerebral con respecto al volumen neocortical es de 0.64%. En contraste con la prominencia del neocórtex cada estructura gris subcortical por separado contribuye sólo un 0.5-1.7% del volumen total cerebral.

A esta edad el volumen cerebral del hombre es el 8% mayor que el de la mujer, alcanzando diferencias significativas en el caso del cerebelo pero no en los hemisferios cerebrales (Filipek et al., 1994)(Passe et al., 1997)(Pakkenberg et al., 1997)(Murphy et

al., 1996). Cuando se estudia la proporción volumétrica con respecto al volumen total del cerebro se encuentra que:

- Algunos hallan que los volúmenes de los núcleos intersticiales del hipotálamo anterior, INAH-2 e INAH-3, son de mayor tamaño en los hombres que en las mujeres (Hall et al., 1995). Otros sólo han encontrado diferencias significativas en el conjunto de células del INAH-3. Tanto el tamaño como el número de células es 3 veces mayor en los hombres que en las mujeres (Le Vay et al., 1994)(Byne et al., 1991)(Le Vay et al., 1991)(Reinisch, 1991)(Byne et al., 2000). Esta región es conocida como el núcleo dimórfico sexual del área preóptica (NDS-APO), en los seres humanos el número de células y el volumen de tejido ocupado por el núcleo dimórfico sexual disminuye paulatinamente con la edad, pero en cada tramo de edades esta estructura es siempre más grande en los varones que en las mujeres (desde los 10 a los 100 años) (Kandel et al., 1997)(Swaab et al., 1995).
- El núcleo caudado, el hipocampo y el tálamo son mayores en el cerebro de las mujeres que en el de los hombres (Filipek et al., 1994). El volumen hipocampal es mayor en la mujer joven que en el hombre pero similar en hombres y mujeres de avanzada edad (Murphy et al., 1996).
- El metabolismo de la glucosa del tálamo en la mujer es significativamente mayor que el del hombre hasta los 24 años, mientras que el metabolismo del hipocampo comienza a ser significativamente menor que el del hombre a partir de los 70 años. Los autores proponen que este hecho debe conducir a una mayor atrofia y pérdida de volumen hipocampal(Murphy et al., 1996).
- La asimetría existente entre el planum temporale (PT) derecho e izquierdo es menos acusada en las mujeres que en los hombres, en éste el PT izquierdo es mayor que en la mujer (Hall et al., 1995)(Allen et al., 1991 (a))(Wisniewski et al., 1998). En

hombres con un patrón de destrismo consistente se observa que la fisura de Silvio (total) así como el segmento horizontal de ésta y el área parietal del hemisferio izquierdo es mayor en el hombre que en la mujer. Otros estudios (Witelson et al., 1995) han mostrado que la densidad neuronal de las capas granulares del córtex cerebral es significativamente mayor en la mujer, comparado con el hombre, en esta porción del córtex temporal superior o PT.

- El volumen total de la MG del surco cingulado (SC) es mayor en las mujeres que en los hombres, y el volumen de la MG del surco paracingulado (SPC) es mayor en el caso de los hombres que en el de las mujeres, teniendo los hombres más probabilidad de tener un pliegue cortical en la región paracingulada (Paus et al., 1996).
- Las mujeres, comparadas con los hombres, presentan una mayor actividad metabólica de glucosa en la región cingulada anterior (Cowell et al., 1992).
- La comisura anterior (CA) es mayor en las mujeres que en los hombres. No se han detectado cambios en el área de la CA con el avance de la edad en ninguno de los dos sexos (Byne et al., 1991)(Swaab et al., 1995)(Allen et al., 1991 (a)).
- La masa intermedia (MI) está ausente en hombres más frecuentemente que en mujeres, entre los sujetos que la poseen es un 53% mayor en las mujeres que en los hombres. Esta área tampoco cambia con el avance de la edad en ninguno de los dos sexos (Allen et al., 1991 (a)). En las mujeres la porción caudal (esplenium o región posterior) del CC es más bulbosa que en los hombres. Las diferencias sexuales halladas parecen ser debidas más a la forma que a la talla del CC (De Lacoste et al., 1991)(De Lacoste et al., 1986)(Hall et al., 1995), aunque algunos autores encuentran una mayor talla en el caso de la mujer que en el del hombre (Allen et al., 1991 (b)). Algunos estudios indican que la mujer exhibe un área de tejido mayor en el isthmus del CC que el hombre (Wisniewski et al., 1998).

- Las fibras del isthmus están correlacionadas negativamente con las asimetrías halladas en la fisura de Silvio en el hombre pero no en la mujer. Mientras que el esplenium anterior está correlacionado negativamente con las asimetrías halladas en la fisura de Silvio en la mujer pero no en el hombre (Wisniewski et al., 1998).
- Diferencias sexuales han sido halladas también en la maduración y plasticidad del CC a lo largo de la ontogenia (Cowell et al., 1992). En la región anterior del CC (W3-18, W22-39) las mujeres no alcanzan el ancho máximo hasta los 41-50 años, mientras que los hombres alcanzan su pico máximo a los 20 declinando después el tamaño de esta estructura. Una tendencia similar es vista en la región más posterior (W95-99). Esta extensa plasticidad incluye incrementos en la talla del axón, el grado de mielinización y la proliferación glial (Cowell et al., 1992).
- En la MB parieto-occipital la señal de N-acetil y Creatina es mayor en la mujer que en el hombre, en esta región la señal de NA debe de ser ampliamente emanada por los axones neuronales, lo que sugiere que la mujer tiene una mayor densidad axonal que el hombre (Wilkinson et al., 1997).
- La concentración de cerebrósidos y colesterol es mayor en hombres que en mujeres desde los 20 a los 39 años de edad, indicando que hay una mayor proporción de mielina en el cerebro de los hombres que en el de las mujeres (Svennerholm et al., 1997).
- El peso del cerebro se reduce un 20% en las mujeres y un 22% en los hombres entre los 20 y los 100 años, pero esta diferencia es mayor entre los cerebros de hombres y mujeres desde los 20 a los 70 años. Durante este periodo la pérdida de peso es sólo de un 7.6% para las mujeres y un 15.9% para los hombres (Svennerholm et al., 1997).

- En el cerebro de los hombres hay una considerable pérdida de cerebrósidos (marcador de la membrana de mielina), mientras que en el cerebro de la mujer la pérdida de cerebrósidos, además de ser menor, es semejante a la del colesterol. El contenido de lípidos de la mielina, particularmente de cerebrósidos, muestra un moderado y leve decline antes de los 70 años en el cerebro de la mujer, siendo la pérdida de cerebrósidos mayor a partir de esta edad; en el cerebro de los hombres, sin embargo, el decline es abrupto y lineal desde los 20 a los 90 años (Svennerholm et al., 1997). Los lípidos mayores disminuyen en el córtex frontal y temporal a partir de los 20 años, especialmente en el caso de los hombres.
- En el cerebro de las mujeres la concentración de gangliósidos (marcador de la membrana neuronal) es constante entre los 20 y 70 años, alcanzando sus valores más altos en el córtex frontal y temporal a los 40-50 años. En el cerebro de los hombres la concentración de gangliósidos decrece, pero menos que otros lípidos (Svennerholm et al., 1997).
- En el rango de edad aproximado de 65 a 95 años el volumen del CSF total, y el del CSF de la fisura lateral (marcador de la atrofia fronto-temporal) aumenta significativamente en los hombres, con respecto a las mujeres, mientras que la región parieto-occipital disminuye. El incremento en el volumen CSF periférico es de aproximadamente un 32% en el hombre, comparado con el 1% en la mujer. En general todos los estudios corroboran esta diferencia, un mayor incremento a partir de los 55 años en los hombres, en el CSF total y en el volumen del CSF subaracnoideo (Coffey et al., 1998)(Murphy et al., 1996)(Cowell et al., 1994).

Tanto durante las pruebas de EEG como las de PET y fMRI muestran que en una variedad de pruebas de procesamiento de la información las mujeres tienden a mostrar un patrón de actividad inter-hemisférica más difuso (mayor cooperación interhemisférica),

mientras que los hombres muestran patrones más asimétricos (mayor activación en uno u otro hemisferio). En cuanto a las diferencias intra-hemisféricas (entendido como el hemisferio en el cual la información es procesada más eficientemente, rápida o acertadamente) las mujeres, en general, exhiben una mayor dominancia del hemisferio izquierdo, mientras que los hombres, en general, muestran mayor dominancia en el derecho (Cowell et al., 1992)(Wisniewski et al., 1998)(Azarii et al., 1992):

- La asimetría metabólica del lóbulo frontal, temporal y, específicamente, medio-temporal, área de Broca y de Wernicke, es menor en la mujer que en el hombre (Murphy et al., 1996).
- La evaluación de las diferencias sexuales durante el estado de reposo no muestra diferencias en el metabolismo cerebral global, pero hombres y mujeres expresan diferentes índices de lateralidad en las áreas orbito-frontales (Murphy et al., 1996), el cíngulo posterior (Paus et al., 1996) y el cuerpo calloso posterior (Allen et al., 1991 (b)). En todas estas áreas la mujer tiene mayor metabolismo en el hemisferio izquierdo que el hombre (Wisniewski et al., 1998).
- Varios estudios han puesto de manifiesto que la atrofia cerebral relacionada con la edad es asimétrica en el hombre pero simétrica en la mujer. Generalmente, comparado con la mujer, el decline en el hombre del metabolismo del lóbulo temporal, a partir de los 26 años, del lóbulo parietal, a los 60, y del área de Broca, a los 75 años, es mayor en la región izquierda que en la derecha; mientras que en la mujer, los efectos de la edad se muestran por igual en los dos hemisferios, o es mayor en el derecho que en el izquierdo. (Murphy et al., 1996).

Las diferencias neuroendocrinas entre sexos han sido propuestas como una posible explicación a estas diferencias sexuales (Murphy et al., 1996), dado que los esteroides gonadales afectan al desarrollo del cerebro, y que la edad afecta tanto a la

función como a la distribución regional de los sistemas de andrógenos y de estrógenos. Estas diferencias sexuales encontradas en el cerebro con la edad, son consistentes con las diferencias sexuales observadas e algunos aspectos cognitivos.

1.3 Niveles plasmáticos del estradiol durante el desarrollo humano

En los humanos existe una gran variabilidad en las cantidades de testosterona y estrógenos a los que es expuesto un feto normal durante el desarrollo. Los sucesos que acontecen durante el periodo crítico para la diferenciación sexual del cerebro no conducen a una “masculinización” o “feminización” completa, existiendo normalmente la posibilidad de alcanzarse grados intermedios. Así, se puede decir que las hormonas perinatales tan sólo determinan el “grado” en el cual se expresan las conductas ligadas al sexo (Kandel et al., 1997). Hoy se sabe que los comportamientos sexualmente dimórficos no dependen solamente del tipo y de la cantidad de hormonas presentes en la edad adulta, por lo que el efecto de las hormonas gonadales no debería restringirse, ni a un tipo de conducta (como lo es la sexual y/o reproductiva) ni a un determinado periodo de la ontogenia.

Numerosos trabajos (Fernández-Tresguerres, 1989) han confirmado que es el SNC el órgano-diana de las hormonas gonadales durante el desarrollo, concretamente durante un periodo circunscrito, este “periodo crítico” supone una época de máxima sensibilidad a los esteroides, asociado a un estado particular de maduración sexual. En humanos, este periodo de diferenciación neuronal tiene lugar durante la vida intrauterina, se sitúa entre el 4º y 7º mes, concomitantemente con la diferenciación somática. Los niveles de testosterona en plasma son significativamente mayores en mujeres embarazadas de fetos masculinos que en aquellas embarazadas de fetos femeninos. Por

otra parte la amniocentosis muestra diferencias significativas en el periodo medio de la gestación de los niveles fetales de testosterona, siendo mayor en los fetos masculinos (Reinisch, 1991). La distribución de receptores estrogénicos durante la vida fetal es más amplia que en el cerebro adulto. Así, el periodo de desarrollo que es crítico para la diferenciación sexual, corresponde al tiempo durante el cual el encéfalo es sensible a un amplio espectro de esteroides, muchos de los cuales no están presentes normalmente en el organismo (Rosenzweig et al., 1997).

La principal hormona activa durante el desarrollo, y que determina el patrón normal encefálico masculino, es el estradiol, una de las hormonas sexuales más típicamente femeninas. Aún siendo la testosterona la hormona que alcanza el encéfalo, la mayor parte de ésta es transformada en estradiol por enzimas presentes en las células diana del proceso de diferenciación sexual del encéfalo. Es más, el estradiol ha resultado ser más efectivo que la testosterona cuando se estudia la androgenización *in vitro* (Engel et al., 1989)(Kandel et al., 1997).

Existen dos vías metabólicas para la testosterona específicas de tejido:

La testosterona puede reducirse a 5 α -dihidrotestosterona mediante la enzima 5 α -reductasa. En este caso la reducción androgénica suele ocurrir en las células de la glándula adenohipófisis y en el tronco cerebral.

También puede convertirse en la hormona sexual femenina 17 β -estradiol. La conversión a estradiol se produce en las neuronas del hipotálamo y el sistema límbico, a través de la vía de la aromatización. Esta es la principal ruta metabólica, mediante la cual, los circuitos relevantes para la conducta se ven modificados durante el periodo crítico de la diferenciación sexual. Los inhibidores de esta conversión química también inhiben la diferenciación sexual masculina, y bloquean la facilitación del comportamiento sexual normal del adulto, inducida por el estradiol. Algunos autores afirman que para que se

produzca el desarrollo femenino es necesario que los mismos receptores para estrógenos, presentes en las misma células dianas que en los machos, permanezcan libres de ocupación por estas hormonas durante el periodo crítico(Kandel et al., 1997).

Ha sido ampliamente propuesto que (Kandel et al., 1997)(Randy, 1996)(Fernández-Tresguerres, 1989) los fetos, de uno y otro sexo, están protegidos de los estrógenos maternos por una proteína capaz de unirse a ellos y secuestrarlos, que se llama α -fetoproteína. Esta molécula es sintetizada por el hígado fetal, y esta presente tanto en la sangre como en el líquido céfaloorraquídeo. A diferencia de los estrógenos, la testosterona no es captada por la α -fetoproteína, por lo que esta hormona puede acceder libremente a las neuronas sensibles a ella durante el periodo crítico de la diferenciación sexual. Una vez captada por una de éstas neuronas, la testosterona será transformada en estradiol.

De esta idea se deriva que el sistema nervioso es inherentemente femenino y como tal permanece, a no ser que haya una inducción hormonal que lo masculinize. Esta inducción hormonal deriva del testículo fetal, los andrógenos se aromatizan *in situ*, y serán los estrógenos, principalmente el estradiol, en última instancia, los responsables del patrón masculino de diferenciación. De esta forma los niveles de estrógeno en el feto femenino no acceden al SNC, ya que están funcionalmente secuestrados por la α -fetoproteína, protegiendo al SNC femenino de una eventual masculinización. Según este esquema la diferenciación neuronal es un proceso de tipo cualitativo: interacción o no de esteroides y del sustrato neuronal en desarrollo; de la interacción resulta un patrón masculino, y de la no interacción una diferenciación femenina. Dos líneas de investigación han puesto en cuestión esta teoría expuesta: a) el estudio de la acción biológica de la α -fetoproteína; y b) los avances experimentales sobre el papel

morfogenético y trófico de los estrógenos sobre el sistema nervioso (Fernández-Tresguerres, 1989).

La localización intraneuronal de la α -fetoproteína se produce en el SNC en desarrollo en ambos sexos. Su presencia no ha sido objetivada en el SNC adulto. En algunas neuronas embrionarias, la α -fetoproteína está unida a estrógenos, la disociación del complejo α -fetoproteína-estrógeno dentro de la neurona libera el esteroide, y éste se une a su receptor citosólico. Este proceso se establece como un mecanismo intracelular para regular el equilibrio entre el estrógeno libre y unido. La α -fetoproteína controla el nivel de estrógenos que interactúan con su receptor, suministrando a las neuronas de ambos sexos niveles de estrógenos adecuados para su diferenciación. La α -fetoproteína, lejos de “proteger” de los estrógenos circulantes, constituye una fuente y reservorio de estos esteroides, haciéndolos accesibles al sistema nervioso en desarrollo.

Por otra parte la capacidad de captar y concentrar estrógenos está muy desarrollada en el SNC fetal, y desaparece después del nacimiento. Los experimentos con cultivos neuronales apuntan dos efectos esenciales de los estrógenos (y la testosterona) sobre los elementos neuronales: un efecto directo neurotrófico (genético) disminuyendo la muerte neuronal y un efecto indirecto promotor del crecimiento neurítico. Teniendo en cuenta que la diferenciación del SNC procede en secuencias ordenadas temporal y espacialmente, la acción de los esteroides origina un efecto de “cascada” sobre la morfogénesis neuronal, aumentando el volumen regional, el número de neuronas y provocando cambios en la frecuencia sináptica y la morfología dendrítica.

El distinto grado de exposición a los esteroides, explicaría el dimorfismo sexual de las distintas estructuras del SNC. La exposición a estrógenos es un requisito esencial para el desarrollo del SNC de machos y hembras. El fenotipo neuronal femenino no es la manifestación de una tendencia inherente, sino un proceso activo. En la hembra genética,

la exposición a dosis bajas de estrógenos (submasculinizantes) derivados de la disociación neuronal del complejo α -fetoproteína-estrógenos, facilita el crecimiento y diferenciación de un patrón específico femenino. La adición de estrógenos, derivados de los andrógenos aromatizables (fundamentalmente de la testosterona liberada por el testículo fetal), induce un patrón masculino de diferenciación. La diferenciación sexual neuronal es, así, un proceso cuantitativo y no cualitativo. Este modelo cuantitativo de inducción estrogénica de los patrones masculinos y femeninos de diferenciación sexual es compatible con los datos experimentales, y explica satisfactoriamente la variabilidad sexual de las poblaciones animales. Una fuente importante de variabilidad, en ratas y ratones, es la posición intrauterina del feto en relación a los machos y hembras de la misma camada, que determina el nivel de estrógenos que pueden interactuar con el SNC, influenciando el rango de fenotipos, desde la hipo a la bisexualidad.

Otra fuente de esteroides que puede influir sobre el desarrollo de los fetos de ambos sexos es la placenta, que actúa como una glándula endocrina, que se cree, es esencial para el mantenimiento de la gestación. El colesterol materno es metabolizado en la placenta a progesterona. Para formar otras hormonas esteroideas la progesterona placentaria es transportada a la glándula adrenalfetal y al hígado, volviendo de nuevo a la placenta, para ser transformada en estrógenos y en un grupo de andrógenos, que incluye a la testosterona. Incluso si un feto es hembra, y por lo tanto no posee testículos, sus genitales pueden asumir forma masculina bajo la influencia de los andrógenos en determinadas condiciones clínicas. La corteza adrenal normalmente produce pequeñas cantidades de andrógenos, pero una glándula adrenal fetal o maternal hiperactiva puede producir suficientes andrógenos en el periodo crítico de desarrollo fetal haciendo que los genitales de los fetos XX adopten formas masculinas, así como el estrés crónico, lo cual da lugar a una reducción del andrógeno, puede provocar en los fetos XY una

feminización morfológica del SNC, pudiendo afectar a la conducta futura de éstos (Randy, 1996). Otra causa de apariencia masculina de los genitales infantiles es la administración de fármacos androgénicos en la mujer embarazada (Rosenzweig et al., 1997).

Así, los estadios más tardíos del fenotipo sexual resultan de las acciones combinadas de las hormonas de los testículos fetales y de aquellas procedentes de la madre.

En el embrión humano, la diferenciación del testículo como una glándula productora de andrógenos tiene lugar la novena semana de vida intrauterina. El inicio de la síntesis de testosterona ocurre después de la diferenciación de los túbulos espermatogénicos, y es concomitante con el desarrollo de las células de Leydig. La testosterona es el principal andrógeno sintetizado por el testículo fetal; su concentración aumenta paralelamente a la proliferación de las células de Leydig, encontrándose niveles comparables a los del adulto entre las semanas 14 y 18, para disminuir posteriormente, presentando niveles bajos en la semana 24 a la vez que las células intersticiales parecen también disminuir en número. Durante los dos últimos tercios de la gestación, en humanos, la síntesis de testosterona depende de las gonadotrofinas, y en consecuencia, aquellos aspectos del proceso de virilización que tienen lugar durante este periodo, son también dependientes de las gonadotrofinas. La concentración máxima de HCG (gonadotrofina corionica, hormona placentaria proteica) en sangre fetal se produce décima semana de la gestación, posteriormente declina y aumenta paralelamente la secreción de LH, que alcanza su máximo a las 20-24 semanas. Después de la 15ª semana la secreción de testosterona está mantenida por ambas gonadotrofinas LH y HCG

Los niveles de testosterona en sangre en los varones se aproximan a los niveles de los adultos durante los primeros días después del parto. Este aumento se ha atribuido a:

- 1.- la liberación de los testículos del recién nacido de la supresión del *feedback* negativo a cargo de las gonadotropinas maternas
- 2.- los ritmos retardados en la degradación de los esteroides conforme el metabolismo de éstos pasa de los sistemas maternos a la función renal propia del recién nacido (Forest et al., 1975).

Así, en el nacimiento, los niveles de testosterona son bajos, pero aumentan durante los primeros meses de vida; en este periodo virtualmente no se detectan células de Leydig por examen histológico de los testículos (Fernández-Tresguerres, 1989).

Un estudio (Bidlemaier et al., 1987) sobre la concentración de esteroides en los ovarios humanos, testículos y glándulas adrenales durante los 2 primeros años de vida, pone de manifiesto que en las niñas hay un incremento de la producción de estradiol en los ovarios en el primer año de vida, análogo al incremento en la oleada de testosterona durante los primeros 6 meses de vida en los niños.

A partir de los primeros años de vida y hasta finalizada la pubertad, la glándula adrenal aumenta la secreción de dihidroepiandrosterona y de sulfato de dihidroepiandrosterona. Este fenómeno se denomina adrenarquia, y precede al incremento en la secreción de hormonas gonadales. La secreción de andrógenos adrenales durante la adrenarquia está bajo el control de la ACTH.

El eje retina-SCN-pineal parece ser una de las partes constitutivas de los sistemas de ritmos biológicos de mayor influencia. La infancia, es una época de inactividad reproductora que, se cree, está inducida por el fotoperiodo, uno de los mecanismos empleados para inhibir la secreción de LH y FSH hipofisarios. Este mecanismo consiste en un aumento de la sensibilidad del eje hipotálamo-hipofisario a los efectos de *feedback* negativo de los esteroides gonadales.

Un descenso prepuberal en la sensibilidad al feedback negativo de los esteroides origina un aumento en la secreción de LH y FSH y, por tanto, la activación del sistema reproductor.

La mayoría de células que expresan TGF- α en el hipotálamo mediobasal y en la eminencia media son astrocitos y tanacitos. Los niveles de TGF- α y IGF-1 en los astrocitos incrementan en la pubertad y siguen las variaciones naturales de los niveles plasmáticos de los esteroides ováricos durante el ciclo estral (García-Segura et al., 1996 (b))(Fernández-Tresguerres, 1989), debiendo de estar involucrados en la regulación de la pubertad femenina.

El hipocampo ha sido relacionado, también, con el comienzo de la pubertad femenina y la liberación de hormonas pituitarias. El estrógeno regula la actividad de neuronas específicas del hipocampo por la modulación de la sinápsis GABAérgicas, produciendo un decremento de éstas y un incremento en la secreción de gonadotropinas (Schumacher et al., 1989).

Por otra parte se ha observado que en primates (Naftolin et al., 1993)(García-Segura et al., 1996 (a)) el decremento en el número de inputs inhibitorios GABAérgicos inducidos por el estradiol puede explicar el incremento en el disparo de la neuronas del núcleo arcuado, que correlaciona temporalmente con la liberación de la hormona luteinizante.

La hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), segregada por la masa intermedia del hipotálamo, determina el modelo de liberación de la hormona luteinizante (LH), gonadotropina de la hipófisis anterior. En ambos sexos, el proceso empieza cuando una serie de pulsaciones de LH, a intervalos de 20-40 minutos son liberadas a la circulación en respuesta a la GnRH el procedente del hipotálamo; estas pulsaciones de LH preceden a menudo a liberaciones pulsátiles de hormonas esteroides gonádicas. Así,

el hipotálamo proporciona una liberación pulsátil de GnRH, la cual más tarde dirige el funcionamiento de la hipófisis, que, por último, controla la función gonádica.

Durante el periodo prepuberal aumenta la secreción de GH y prolactina, hormonas que aumentan las síntesis de receptores ováricos a LH, con lo que sigue aumentando desde la infancia hasta este periodo la respuesta ovárica a esta hormona y se incrementa la producción de esteroides. La secreción y la amplitud de los pulsos de LH aumenta hasta que uno de sus pulsos alcanza la suficiente magnitud para producir la ovulación. Previamente a la primera ovulación se produce un cambio en la secreción ovárica, de tal manera, que aumenta de forma importante la secreción de estradiol y disminuye la de 3- α -diol.

La época puberal de la mujer se sitúa entre los 11-15 años, en este periodo aparece la primera menstruación en el 95% de la población. Los esteroides ováricos se producen, fundamentalmente, en las estructuras foliculares y en el grupo lúteo.

En la fase puberal del hombre se observa de nuevo un incremento de secreción, de andrógenos, inicialmente durante el sueño, relacionado con los picos de secreción nocturna de la LH. La época puberal del hombre se sitúa entre los 13-14 años, donde se produce la primera eyaculación.

Los niveles de testosterona en plasma sanguíneo, en el hombre llegan a su punto máximo en los periodos medio y final de la adolescencia, permaneciendo altos durante buena parte de la veintena. Típicamente, los valores de testosterona decrecen a medida que los hombres se hacen mayores, apareciendo un fuerte descenso en la sexta o séptima década de la vida.

Aunque las gónadas maduras de ambos sexos son capaces tanto de sintetizar andrógenos como estrógenos, la producción de esteroides de los testículos y de los ovarios difiere en la proporción de éstos, su curso temporal y en algunas vías sintéticas.

En la etapa adulta la mujer presenta una función gonádica cíclica, mientras que los hombres tienen una función reproductiva más o menos tónica.

La secreción de esteroides, tanto en hombres como en mujeres, está regulada normalmente por un feedback negativo, por lo cual los niveles crecientes de esteroides gonádicos producen un feedback hacia las gónadas, la hipófisis anterior y el hipotálamo con el objeto de reducir la secreción de GnRH, gonadotropinas y esteroides gonádicos. Sin embargo, según una base cíclica, las mujeres se escapan a este rígido control de feedback negativo y los niveles de estrógeno en sangre experimentan un constante aumento. En un mecanismo de feedback positivo, el centro de la secreción responde a los niveles crecientes de estrógenos, fundamentalmente estradiol, liberando un flujo de GnRH, lo que hace que la hipófisis anterior libere cantidades correspondientes de LH y FSH (hormona foliculo-estimulante), provocando, en última instancia un incremento en la secreción de estrógenos procedente de las gónadas que da lugar a la ovulación. Después de la ovulación, los mecanismos de feedback negativos están de nuevo en funcionamiento, y la secreción de LH reanuda un modelo pulsátil.

La inyección de dosis bajas de estradiol en una rata ovariectomizada provoca una reducción de los niveles de GnRH y LH por la vía del feedback negativo, al igual que ocurre en el caso de la rata macho castrada. Sin embargo, si se inyectan dosis elevadas se produce un incremento en la hembra de los niveles de GnRH y LH debido al proceso de feedback positivo, lo que no ocurre en el macho castrado, el cual sigue el proceso de feedback negativo (Karsch et al., 1984).

El dimorfismo sexual en la capacidad de sustentar la ovulación no se halla en el nivel hipofisario, puesto que si se extirpa la hipófisis de una rata hembra y se reemplaza por la de un macho adulto, la ovulación tiene lugar, siempre que se establezca las conexiones vasculares (Randy, 1996). Por tanto, este dimorfismo mas bien refleja

cambios en el funcionamiento del hipotálamo inducidos por la exposición temprana a los andrógenos. En circunstancias normales los andrógenos perinatales previenen en los varones la secreción cíclica de gonadotropinas. La expresión sexualmente dimórfica de los receptores de serotonina está relacionada con la influencia del estradiol durante el desarrollo perinatal. Numerosos estudios (Biegon et al., 1980) han mostrado un rol inhibitorio de la serotonina en la conducta sexual tanto de machos como de hembras de varias especies. Así mismo, la serotonina inhibe la ovulación de la hembra. El estradiol parece tener un papel fundamental en este proceso, puesto que disminuye la concentración y afinidad de los receptores serotoninérgicos tanto durante la conducta sexual como durante la ovulación (proestro-estro). Aunque la generalización de estos resultados a la especie humana debería de ser objeto aún de nuevas y numerosas investigaciones. Puesto que existen críticas razonables a este respecto.

La secreción de estradiol al plasma es variable a lo largo del ciclo menstrual de la mujer. Supone unos 70µg/día durante la fase folicular temprana, de 400 a 800µg/día durante la fase preovulatoria y de 250µg/día durante la fase lútea. En el plasma circula unido a un 40% a la 5 HBG (proteína transportadora de hormonas sexuales) que es la misma que utiliza la testosterona, aunque con menos afinidad que esta última. El 58% se une a la albúmina y entre el 2-3% circula libre y, por tanto, en forma activa.

La concentración de estradiol en saliva en una mujer normal, realizada a través de la evaluación radioinmune, representa entre un 1-2% de lo observado en plasma a través del ciclo menstrual (Walker et al., 1982). Los niveles de estradiol en saliva oscilan desde 20 pmol/L., hasta alcanzar el valor pico de 45-50 pmol/L., 13 días después de comenzar el ciclo, lo que dispara un incremento en la producción de LH que se produce al día siguiente, esto es, después de 24h., momento en el que la concentración cae precipitadamente hasta valores que rodean los 25 pmol/L. **(Figura: 1)**

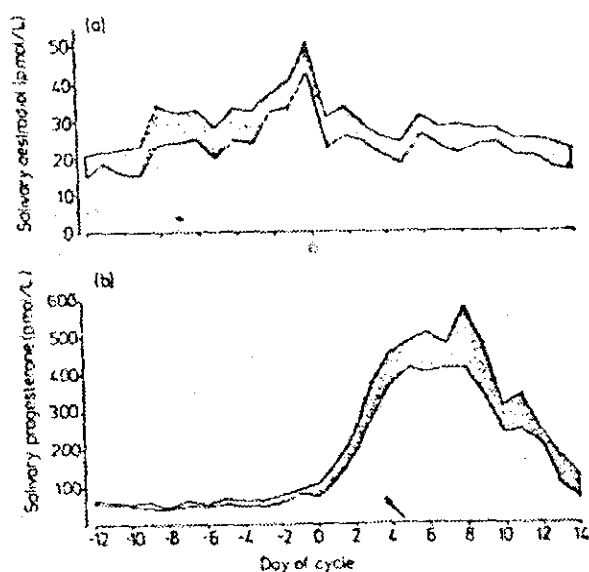


Figura: 1. Media de la concentración de estradiol y progesterona recogida en saliva. El día 0 fue estimado desde la determinación de progesterona en saliva. (Walker et al., 1982)

La **figura 2** (Walker et al., 1982), muestra la carencia de ritmo circadiano en la concentración de estradiol en saliva, recogido a intervalos de 2h., durante las horas diurnas, en la fase folicular del ciclo menstrual de una mujer normal. (OV-2 significa 2 días antes de la ovulación). En dicha gráfica se observan variaciones en la concentración de estradiol durante el día, aunque no se puede hablar de un verdadero ritmo circadiano. Este hecho es importante si se tienen en cuenta los estudios ya mencionados sobre los cambios estructurales producidos por el estradiol en los núcleos supraquiasmáticos del hipotálamo anterior. Estructura conocida como el “oscilador circadiano” de los mamíferos, una vez que ha sido traducida la luz del entorno a través del tracto retino-hipotalámico. Sin embargo, las fluctuaciones episódicas están ausente durante el día de la ovulación, como muestra la **figura 3** (Walker et al., 1982), en este caso, la concentración

de estradiol cae consistentemente a lo largo del día, permaneciendo bajo durante la mañana siguiente.

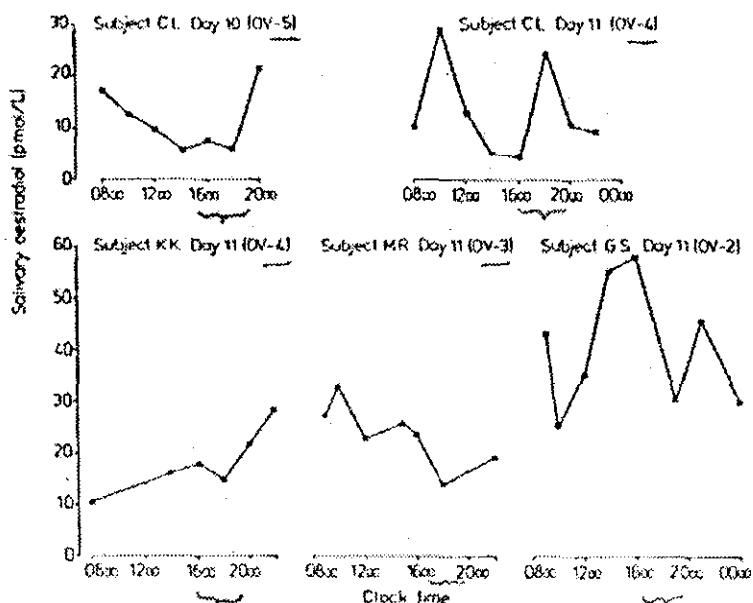


Figura:2

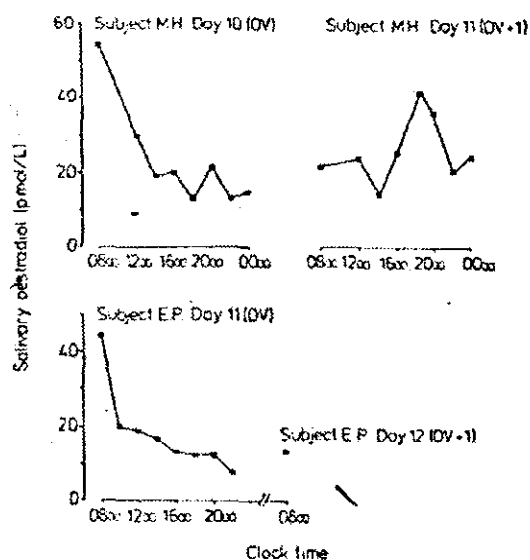


Figura:3

En el hombre la secreción de testosterona aumenta paulatinamente desde la pubertad hasta la edad adulta donde la testosterona se segrega de forma pulsátil y con un ritmo circadiano, con un máximo entre las 6 y 8h. de la mañana y un mínimo a las 20-22h. de la noche. En general, se puede decir que en hombres sanos de 18 a 60 años los valores de testosterona muestran un amplio rango normal desde 350 a 1000 ng/100ml de sangre, mientras que el estradiol es secretado en pequeñísimas cantidades. Así mismo, algunos autores han relacionado el nivel de testosterona con el sueño, mostrando que ésta alcanza su pico máximo a lo largo de éste. Otros autores corroboran estos resultados mostrando que la testosterona se reduce con la privación del sueño (Rosenzweig et al., 1997).

A la edad media de 48 años (en USA) la mujer deja de producir folículos maduros en los ovarios y se produce la menopausia. En este momento surge un agudo incremento de FSH, debido a la incapacidad de los ovarios para responder. Las relaciones de retroalimentación en el control de las hormonas ováricas hacen que una disminución en su nivel origine un aumento de FSH. La falta de desarrollo de los folículos impide también la secreción de estrógeno y progesterona por parte de los ovarios, aunque aún puede ser secretado algún estrógeno por la corteza adrenal. La disminución en el nivel de estrógenos puede producir gran variedad de síntomas, así como una sutil virilización por la acción de la androstendiona que proviene de la corteza adrenal.

La androstendiona y la testosterona, precursores de la biosíntesis de estrógenos tienen origen en las células teca y en las glándulas suprarrenales. Sus valores oscilan entre los 150ng/100ml de androstendiona para la mujer adulta, con valores más elevados en la fase lútea. Durante la menopausia disminuyen los valores, siendo entonces las suprarrenales las responsables de más del 70% de los niveles.

Un estrógeno destacado en la menopausia es la estrona, que si bien no juega un papel importante durante el ciclo menstrual, pues el folículo produce un 95% de estradiol, se convierte sin embargo en el estrógeno dominante durante este periodo. Procede de la conversión periférica del propio estradiol y de la androstendiona producida, bien en las células teca ováricas o en las glándulas suprarrenales (Fernández-Tresguerres, 1989).

En los hombres, a partir de los 60 años, el valor medio de testosterona tiende a bajar progresivamente, aunque aproximadamente la mitad de los hombres sanos de más de 80 años tienen todavía valores que se hallan en el rango normal para los hombres más jóvenes (350-1000 ng/100ml de sangre). En hombres de 60, y más años el descenso en

testosterona se acompaña por un aumento en LH, que indica un decline primario en la función gonadal. En aquellos que la testosterona está por debajo del nivel umbral (menos de 400ng) y que aquejan una falta de responsividad sexual, la administración de testosterona, incluso durante pocas semanas, ha mostrado ser útil en la restauración de la actividad sexual.

1.3.1 Efectos organizacionales del estradiol perinatal

El fenotipo del sistema nervioso, inicialmente indiferenciado y bipotencial, se determina, en gran medida, por la exposición a hormonas esteroideas específicas durante un periodo crítico del desarrollo fetal, creando una impronta específica de género. En la edad adulta las hormonas esteroideas deben conducir a la expresión de determinadas conductas sexuales específicas, siendo sus acciones en el sistema nervioso inductivas y transitorias. Hoy día se sabe que los comportamientos sexualmente dimórficos dependen, en muchas especies de vertebrados, incluyendo a los seres humanos, de las acciones cuantitativa y cualitativamente distintas de las hormonas gonadales, a lo largo de las 2 etapas distintas del ciclo vital. Prueba de ello, en primates, es que la expresión de diferencias sexuales en la conducta de juego, o en la agresividad, requiere los efectos organizacionales de los andrógenos, pero no los activacionales, esto es, estas diferencias conductuales se observan antes de alcanzar la pubertad.

Se han hallado diferencias sexuales en las concentraciones hormonales pertenecientes a la sangre del cordón umbilical de los recién nacidos niños y niñas, siendo también observados en monos rhesus, y habiendo sido relacionado con las conductas y el estado emocional que mostrarán en etapas posteriores (Reinisch, 1991). En general, los niveles de testosterona circulante parece ser mayor en niños que en niñas en el

nacimiento, mientras que las concentraciones de estrógeno son comparables en ambos sexos. Los datos sobre diferencias sexuales en los niveles de progesterona en el nacimiento no son del todo consistentes (Reinisch, 1991).

Los estudios sobre la relación entre el nivel de hormonas esteroides prenatales a las que es sometido un feto, dentro del rango estadísticamente normal estimado para cada sexo, en relación con las habilidades cognitivas que mostrará en edades posteriores muestran:

- En niños los niveles de progesterona neonatales correlacionan positivamente con la fortaleza muscular de éstos durante los 3 primeros años, y negativamente con la timidez (de 6 a 12 meses). Mientras que en las niñas, la progesterona correlaciona negativamente con la fortaleza y no está relacionada con la timidez (Jacklin et al., 1984)(Jacklin et al., 1994).
- Una correlación negativa significativa entre el nivel de testosterona y androstenediona neonatal y la puntuación en pruebas espaciales en niñas de 6 años(Jacklin et al., 1988).
- Un patrón consistente, no significativo, entre el nivel de hormonas neonatales (testosterona, el estradiol y la progesterona) y la puntuación cognitiva académica total (lectura, cálculo, comprensión y habilidad espacial) en niños y niñas de 6 años, en el caso de las niñas la correlacionan positivamente con la puntuación académica total, mientras que en el caso de los niños la correlación es negativa (Jacklin et al., 1988). Sin embargo, sólo el nivel de testosterona fue mayor en los niños que en las niñas, el resto de las hormonas (obtenidas del cordón umbilical) fueron similares.
- Altas concentraciones de testosterona, medido a través del líquido amniótico durante el segundo trimestre de gestación (14 a 20 semanas de la gestación), correlaciona con el destrismo y la dominancia del hemisferio izquierdo en la presentación dicótica

de palabras, que muestran los niños y las niñas a los 10 años.. En los niños, las altas concentraciones de la testosterona prenatal correlaciona con una mayor asimetría, y una mayor preferencia del hemisferio derecho en el procesamiento de las palabras emocionales. Estos autores muestran que en niños y niñas el incremento de la concentración de testosterona está asociado con un mayor grado de asimetría funcional en la dirección de la predisposición preestablecida para el diferente tipo de pruebas (Wisniewski et al., 1998).

Se ha sugerido (Breedlove, 1992) que las situaciones de estrés materno durante el periodo crítico de la diferenciación neuronal pueda jugar un papel en el desarrollo de conductas homosexuales. Las situaciones estresantes durante la gestación conducen a una elevación de los glucocorticoides maternos, que en último término, inhiben la secreción de testosterona testicular, y el impacto de ésta sobre el SNC en desarrollo.

Los estudios sobre diferentes concentraciones de andrógenos y estrógenos en sangre entre individuos homosexuales y heterosexuales son contradictorios. Algunos trabajos informan de niveles de andrógenos en sangre más bajos en los hombres homosexuales que en los heterosexuales, otros no encuentran diferencias, y unos pocos han señalado que los hombres homosexuales tienen niveles de andrógenos superiores a los heterosexuales (Randy, 1996). Otros proponen, que medien diferencias intrínsecas en la respuesta de cada cerebro a los andrógenos durante el desarrollo, aún cuando no diverjan los niveles de hormonas. Este tipo de respuesta requiere una maquinaria molecular compleja, que incluiría a los receptores de andrógenos y presumiblemente a toda una gama de proteínas y genes (Le Vay et al., 1994)(Marshall et al., 1995).

Cuando se habla de orientación sexual es posible que en algunos casos el factor biológico tenga mayor peso en su interrelación con otros factores, de carácter

psicológico, sociológico y/o cultural, y que el nivel de estradiol perinatal pueda masculinizar o feminizar en mayor o menor grado la estructura cerebral y la conducta ulterior tan sólo en éste número de casos.

Algunos estudios muestran que la respuesta de *feedback* positivo al tratamiento con estrógenos es mayor en hombres homosexuales que en heterosexuales. Por lo general, en los hombres tratados con dosis elevadas de estrógenos están ausentes los efectos de *feedback* positivos que aparecen en las mujeres. Los resultados de estos estudios sugieren que los cerebros, o al menos los mecanismos de control de la secreción de gonadotropina, de los hombres homosexuales están feminizados con respecto a los de los heterosexuales (Hall et al., 1995). Diferencias morfológicas del SNC han sido halladas en:

- El tamaño del NIHA3 (núcleo intersticial del hipotálamo anterior) siendo entre 2 y 3 veces mayor en el hombre heterosexual que en el hombre homosexual y en la mujer (Le Vay et al., 1991)(Le Vay et al., 1994). En algunos hombres homosexuales el grupo de células falta por completo. De los análisis estadísticos se desprende que la probabilidad de que este resultado se deba al azar es de 1 entre 1000 (Le Vay et al., 1994). No se observan diferencias significativas entre los volúmenes de NIHA3 de hombre homosexuales y mujeres.
- En el volumen y en el número de células del núcleo supraquiasmático (SCN) (Byne et al., 1991)(Swaab et al., 1995)(Swaab et al., 1992)(Swaab et al., 1990), siendo en el hombre homosexual hasta dos veces mayor que en el hombre heterosexual (el volumen del SCN en el grupo de hombres homosexuales es 1.7 mayor, y el número de células 2.1 veces mayor, que en el grupo de hombres heterosexuales). Durante el desarrollo el volumen del SCN y el contenido celular alcanza su pico alrededor de los 13-16 meses después del nacimiento. A esta edad el contenido del SCN es semejante

al número de células pertenecientes al SCN del grupo de hombres homosexuales, mientras que en el grupo de hombres heterosexuales el número declina subsecuentemente durante la edad adulta, el cual llega a ser el 35% del valor pico (Swaab et al., 1992)(Swaab et al., 1990).

- La comisura anterior, fascículo de fibras que cruzan la línea media del cerebro, siendo pequeña en los hombres heterosexuales, grande en las mujeres y mayor aún en los hombres homosexuales. Una vez hecha la corrección correspondiente atendiendo al tamaño del cerebro, la comisura anterior de las mujeres y la de los hombres homosexuales alcanzan un tamaño equiparable (Le Vay et al., 1994)(Byne et al., 1991).

Las medias obtenidas en algunas pruebas cognitivas y motoras (Sanders et al., 1997)(Hall et al., 1995) por hombres homosexuales son similares a las halladas en mujeres heterosexuales y diferentes a las observadas en hombres heterosexuales, y mujeres homosexuales. En estos estudios los factores sociológicos han sido controlados, por lo que sugieren que la orientación sexual y la predisposición motor/cognitiva deben tener contribuciones biológicas tempranas. Algunos de estos hallazgos son:

- En el *Vincent Mechanical Diagrams Test* (VMDT), los sujetos han de deducir la relación mecánica entre los elementos presentados en dos espacios. Las medidas obtenidas por el grupo de hombres homosexuales fueron significativamente peores que las obtenidas por hombres heterosexuales, pero no fueron significativamente diferentes de las medias obtenidas por las mujeres heterosexuales.
- A través de la tarea de detección de puntos (basada en la variación de los niveles de contraste dentro de un rango) en el hemisferio visual izquierdo vs. derecho, se observa que en el grupo de hombres homosexuales no existen diferencias

significativas entre la puntuación obtenida en el hemisferio izquierdo y el derecho, al igual que en el caso de las mujeres heterosexuales. Los hombres heterosexuales muestran una mayor ventaja en la detección de contrastes del hemisferio izquierdo (hemisferio derecho) frente al derecho.

- En cinco subtests de la escala de inteligencia para adultos de Wechsler (WAIS), el grupo de hombres homosexuales muestran mayores puntuaciones en la escala verbal que en la manipulativa, al igual que las mujeres heterosexuales, sin embargo, los hombres heterosexuales obtienen una puntuación marginalmente mayor en la escala manipulativa que en la verbal. No se han hallado diferencias significativas en la puntuación total (CI), sin embargo, el grupo de hombres homosexuales obtuvo puntuaciones mayores en la escala verbal y menores en la manipulativa que el grupo de hombres heterosexuales.
- En la prueba de Purdue Pegboard, cuando se trata de la mano preferente, el grupo de hombres homosexuales y el de mujeres heterosexuales mantienen más punteros correctamente que el grupo de hombres heterosexuales. Sin embargo, el grupo de hombres homosexuales tienden a mantener menos punteros correctamente que el grupo de mujeres heterosexuales, llegando a ser esta diferencia significativa al 5% ($p > 0.05$).
- La prueba de Purdue Pegboard en una condición bimanual requiere el uso coordinado de las dos manos para la realización de dos tareas diferentes. La puntuación del grupo de mujeres heterosexuales fue mejor que la del grupo de hombres heterosexuales, mientras que el grupo de hombres homosexuales obtiene medias intermedias, no siendo significativamente diferentes con respecto a ninguno de los dos grupos anteriores (hombres y mujeres heterosexuales).

- En pruebas de tiro al blanco las puntuaciones entre el grupo de mujeres heterosexuales y de hombres homosexuales no varían, siendo ambas menores que las obtenidas por el grupo de hombres heterosexuales y mujeres homosexuales. En estas diferencias la práctica deportiva, los factores físicos, la fuerza de la mano y la talla de los dedos no afectan de forma significativa.
- En general, los hombres homosexuales, como las mujeres heterosexuales, son menos lateralizados y presentan una menor asimetría funcional cerebral que los hombres heterosexuales, lo cual concuerda con la mejor habilidad verbal que presentan, siendo esta asociada a una reducida lateralización (mientras que una mejor habilidad espacial está asociada a una marcada lateralización).
- La reducida asimetría en los hombres homosexuales se pone de manifiesto en estudios de magnetoencefalografía (MEG) donde se observa una localización simétrica en el hemisferio derecho e izquierdo, ante la presentación de un estímulo auditivo con una latencia de 100ms (M100), en el caso del grupo de mujeres heterosexuales y hombres homosexuales, y una localización asimétrica (región anterior derecha) en el caso de los hombres heterosexuales.

1.3.2 Manipulaciones (naturales) hormonales en humanos

La diferenciación sexual en los humanos tiene lugar durante la gestación, hacia el final del primer trimestre y a lo largo de las primeras semanas del segundo trimestre de embarazo. La exposición de los humanos a niveles elevados de esteroides sexuales en el periodo citado puede masculinizar y desfeminizar el cerebro y la conducta, mientras que niveles bajos de hormonas esteroideas en las primeras fases de desarrollo tenderán a feminizarlos y desmasculinizarlos. Puesto que la manipulación experimental de los niveles de estradiol prenatales no puede ser llevada a cabo, de modo artificial, en humanos, las

poblaciones clínicas que han sido sometidas a niveles poco usuales de estradiol durante este periodo, de forma natural, son unas buenas candidatas para estudiar la influencia prenatal del estradiol en la conducta ulterior que manifestarán dichos fetos.

Se han estudiado dos tipos básicos de poblaciones clínicas: 1.- individuos con trastornos congénitos que se exponen a niveles hormonales inusualmente altos o bajos durante el desarrollo, como la hiperplasia adrenal congénita (CAH), el síndrome de Turner, la deficiencia de 5 α -reductasa y los individuos con feminización testicular (TFM); y 2.- individuos cuyas madres fueron tratadas con hormonas esteroideas durante la gestación por razones médicas. La exposición a hormonas prescritas casi siempre ocurre prenatalmente, y puede implicar a estrógenos naturales y artificiales (DES), así como a progestinas (MPA), algunos de los cuales, a ciertas dosis, provocan masculinización de los genitales (Rosenzweig et al., 1997)(Randy, 1996)(Portellano, 1992)(Hall et al., 1995)(Breedlove, 1992)(Reinisch, 1991)(Wisniewski et al., 1998)(Rubin et al., 1981)(Ross et al., 1998).

- Los niños y niñas expuestos prenatalmente a andrógenos basados en una progestina sintética (MPA) que había sido suministrada a sus madres para evitar el parto prematuro, muestran puntuaciones de agresión superiores a las de sus hermanos no expuestos al tratamiento. En cuanto a las niñas, participaban en actividades lúdicas de energía superior y aventajaban a las mujeres control en los esfuerzos atléticos.
- Las mujeres expuestas a DES *in útero* manifiestan el modelo típicamente masculino de aumento de la lateralización de la información visual y auditiva, incrementando, así mismo, la asimetría en el procesamiento de la información verbal, si se las compara con sus hermanas no expuestas a dicho tratamiento hormonal (alcanzando valores similares a los hombres).

- Las niñas nacidas con CAH poseen glándulas suprarrenales fetales que producen niveles elevados de andrógenos en vez de cortisol. Estas niñas presentan ritmos altos de juego energético, así como de iniciación de lucha y juego frenético, si se las compara con las niñas control. Si se comparan con sus hermanas no afectadas, son caracterizadas por los informes personales de sus padres y hermanos, por tener un mayor grado de masculinización conductual. Se han descrito habilidades visuoespaciales incrementadas en estas chicas, con respecto a sujetos control, existiendo correlaciones positivas entre el nivel de andrógeno prenatal y las habilidades espaciales. Los chicos con CAH, expuestos a altos niveles prenatales de andrógenos toman parte en un grado superior en la actividad física y en los juegos frenéticos, al tiempo que es probable que sobresalgan más que sus hermanos no afectados en deportes agresivos.
- Las niñas con síndrome de Turner, caracterizado por una carencia congénita, o daño, del segundo cromosoma X (X0), no están expuestas a hormonas esteroides, prenatal o postnatalmente, hasta la edad de 16 ó 17 años, cuando dan comienzo los tratamientos hormonales exógenos. Las mujeres con este síndrome presentan un menor grado de lateralización de la información auditiva que las sujetos control. Por otra parte, estas chicas presentan un acusado déficit de las capacidades visuoespaciales. Investigaciones de escucha dicótica con dígitos y palabras muestran que las mujeres con síndrome de Turner exhiben con menos frecuencia una ventaja del oído derecho (hemisferio izquierdo) que las mujeres sin dicho síndrome (e igual CI), es más, la probabilidad de exhibir el patrón opuesto de especialización hemisférica es mayor. Las chicas con el síndrome de Turner se caracterizan por tener un perfil neurocognitivo específico (Ross et al., 1998) de habilidades verbales normales, habilidades espaciales y/o visual-perceptuales perjudicadas, y dificultades

en las funciones motoras. La terapia de reemplazamiento con estrógeno (de 10 a 12 años) revierte los déficits en las funciones motoras y aumenta la velocidad en el procesamiento de la información no-verbal. Los mayores resultados se obtienen a los 12 años, en el menor tiempo requerido para las pruebas de percepción visual vía respuesta motora, reconocimiento facial, orientación espacial, emparejamiento de figuras familiares, pruebas motoras-espaciales (como el pegboard), persecución del rotor, e integración visual motora. Estos resultados son consistentes con la hipótesis de que los efectos del estrógeno en las chicas con síndrome de Turner están mediados vía hemisferio derecho en las funciones espaciales-motoras, existiendo la posibilidad de que el estradiol active el sistema motor y así aumente la velocidad del procesamiento no-verbal, a través de la estimulación de la liberación de la dopamina en el nigroestriado.

- Los chicos con el síndrome de Klinefelter tienen una reducida producción de andrógenos testiculares, pre y postnatalmente. Estos chicos exhiben un decremento de la asimetría funcional en algunas formas del procesamiento verbal, y un incremento de la asimetría para algunas formas del procesamiento de la información más específicas del hemisferio derecho. Al igual que en el síndrome de Turner, tienden a exhibir patrones de asimetría atípicos en pruebas de escucha dicótica y taquitoscopio.
- A los individuos con deficiencia de 5α -reductasa se les considera niñas en el momento del parto, aunque genéticamente son XY. Estos individuos están expuestos pre y postnatalmente a hormonas propiamente masculinas, aunque son criados como mujeres hasta la pubertad, momento en el que la testosterona masculiniza su cuerpo. Estos individuos experimentan en la pubertad un cambio satisfactorio de identidad de

género, para, después de la pubertad, desarrollar una orientación masculina heterosexual.

- Los individuos XY con el síndrome de insensibilidad a los andrógenos, o feminización testicular (TFM), no poseen en sus tejidos receptores funcionales para los andrógenos, teniendo, sin embargo, receptores normales para hormonas no androgénicas (como los estrógenos), así como niveles normales de las mismas. A estos individuos se les considera inequívocamente mujeres al nacer, y se les educa como tales. En la adolescencia estos individuos ya han desarrollado firmemente sus identidades de género femenino, y, al contrario de lo que ocurre con los individuos que presentan deficiencia de 5α -reductasa, no cambian su identidad femenina. Una posible explicación podría ser el hecho de que los individuos con deficiencia de 5α -reductasa se vieron afectados por el estradiol perinatalmente, mientras que aquellos con TFM no dieron lugar a la conversión androgénica en estradiol, y por tanto, éste no tuvo ningún efecto “masculinizante” en el sistema nervioso central.

Como el rol de la exposición hormonal prenatal en el desarrollo de conductas humanas sexualmente diferentes puede ser potencialmente confundido por el tratamiento diferencial de la sociedad a los individuos de uno u otro sexo, existen revisiones que realizan comparaciones dentro de un mismo sexo. Un meta-análisis detallado (Junqueira, 1996) al respecto, corrobora los datos antes mencionados sobre el rol de la exposición a progesterona natural, progestina sintética, estrógenos sintéticos y combinaciones de progestina y estrógeno prenatal en el desarrollo de conductas sexualmente dimórficas, evaluadas separadamente entre los sujetos de un sexo u otro.

1.4 Efectos fisiológicos del estradiol.

1.4.1 Plasticidad sináptica y neuroglial inducida por el estradiol.

Las hormonas sexuales están involucradas en la regulación fisiológica de los eventos neuroendocrinos y conductuales. Durante muchos años ha sido aceptado que tales efectos estaban directamente mediados por la acción de los esteroides en las neuronas, mientras que, en general, las células gliales no eran consideradas como componentes relevantes en los procesos que tienen lugar en el tejido nervioso por los efectos hormonales. Todo esto, a pesar de las evidencias que indicaban los efectos de los esteroides sexuales, en especial el estradiol, en la modulación de las células gliales, así como en la mielinización del cerebro.

Las recientes revisiones de estudios sobre las células gliales en varios campos de investigación neurobiológica han estimulado una reexaminación de su papel como mediador de los mensajes hormonales en el sistema nervioso. Un importante argumento de renovado interés sobre las células gliales en el campo de las hormonas esteroides y el cerebro es el descubrimiento de que estas células participan en el metabolismo de las hormonas gonadales. Otra razón, es la de que parece ser que están involucradas en los cambios plásticos estructurales inducidos por los esteroides tanto durante el desarrollo como en la edad adulta. La astroglia participa activamente en las respuestas neuronales plásticas producidas y/o moduladas por los esteroides gonadales en los animales adultos. La mayoría de estos estudios han sido extraídos del hipotálamo, un área cerebral directamente involucrada en la regulación neuroendocrina. Sin embargo, la regulación hormonal de la astroglia ha sido descubierta también en áreas extrahipotalámicas, tal como el estriado, hipocampo y córtex.

La acción de las hormonas gonadales en el sistema nervioso central de los vertebrados no está restringida a la modulación de las funciones neuroendocrinas o reproductivas. Una variedad de conductas no reproductivas y habilidades cognitivas son sensibles a los esteroides sexuales, y varias áreas cerebrales, no directamente involucradas en la reproducción, contienen concentraciones de neuronas esteroides-sexuales. Tanto el desarrollo de estas áreas, como su estructura y función sináptica están moduladas por las hormonas gonadales. Las astroglias son también sensibles a las hormonas gonadales en estas áreas extrahipotalámicas.

Luis Miguel García Segura, 1996

Algunos de los efectos biomoleculares inducidos por el estradiol pueden ser resumidos en los siguientes puntos:

1. El estradiol promueve el crecimiento marcado de neuritas, el desarrollo y la ramificación de las ya existentes, y las interacciones interneuritas entre células. (Kandel et al., 1997)(Lusting et al., 1994)(Díaz et al., 1992). **(Figura 4)**
2. El estradiol altera la comunicación entre las células por la inducción de la comunicación a distancia (importante en la organización neuronal temprana, particularmente en el momento en el que comienza la sinaptogénesis), por el paso de electrolitos, el transfer de fluidos y la comunicación eléctrica entre las células (Lusting et al., 1994)(Díaz et al., 1992).
3. El efecto del estradiol es principalmente el de asegurar la supervivencia neuronal, o evital la muerte de ésta, en diversas áreas del SNC, *in vivo* (Frankfurt et al., 1990)(Wan-Hua, 1989)(Gillamón et al., 1988) e *in vitro* (Arimatsu et al., 1986)(Chowen et al., 1992)(Torres-Aleman et al., 1992).
4. El estradiol promueve la supervivencia neuronal en poblaciones hipocampales por el crecimiento externo de neuritas y el desarrollo de espinas dendríticas en las células piramidales, lo cual posibilita un incremento en el número de contactos sinápticos disponibles (Frankfurt et al., 1990)(Gould et al., 1990).
5. El estradiol aumenta el número y la densidad de poros nucleares, produciendo un decremento en los segmentos de heterocromatina y un aumento del transporte núcleo-citoplasmático, a los 30 minutos de su administración, participando, además, en la organización de la estructura tridimensional de la cromatina (Pérez et al., 1991)(Spelsberg et al., 1989)(García-Segura et al., 1989 (a))(Rosenzweig et al., 1997)(García-Segura et al., 1989 (b))(Junqueira et al., 1996)(García-Segura et al., 1989 (c))(Walker et al., 1982). **(Figura 6)**
6. La histona H1° es necesaria para la inducción y la estabilización de la cromatina de alto orden. La acumulación de H1° en la diferenciación neuronal es debido al

incremento del nivel de síntesis en contraste con el porcentaje de síntesis en las neuronas maduras y totalmente diferenciadas (Alberts et al., 1994)(Piña et al., 1984). La expresión de H1° está negativamente correlacionada con los niveles de estradiol plasmático. El porcentaje de H1° en los machos es reducido comparado con el de las hembras, en todas las edades estudiadas, especialmente en la edad adulta (García-Segura et al., 1993). **(Figura 5)**

7. El estradiol aumenta la cantidad de mRNA que codifica la tubulina, una proteína contráctil que gobierna la forma neuronal, aislada del sistema límbico de la rata neonatal, y del hipotálamo preóptico, siendo mayor en machos que en hembras. Así, el estradiol está involucrado en la regulación del mRNA de la tubulina en el periodo perinatal, modulando la forma neuronal así como la organización del citoesqueleto en los axones y las dendritas de la formación sináptica. (Forget et al., 1994).
8. El estradiol favorece la síntesis y el establecimiento de proteínas largas (>10nm) intramembranales (PMI) y aumenta el número de imágenes exo-endocitóticas, disminuyendo el número de PMI pequeñas (<10nm). Así, las membranas plasmáticas y las ramificaciones dendríticas de las hembras jóvenes tienen más PIM pequeñas (microfilamentos) que los machos de la misma edad, mientras que éstos presentan un modesto exceso de grandes PIM (microtúbulos) y un número mayor de imágenes exo-endocitóticas en la capa externa con respecto a aquellas. Estas diferencias se ven abolidas por la administración de estradiol en las hembras adultas, y durante el estro (elevado nivel de estradiol), momento en el que las hembras tienen un fenotipo de membrana más similar al del macho que en otros días del ciclo estral de la rata(García-Segura et al., 1991)(García-Segura et al., 1988)(Pérez et al., 1993 (a)). **(Figura 7)**

9. Esta dimorfia sexual en el fenotipo de la membrana es dependiente de los niveles de andrógenos perinatales. Y desaparece tras la exposición prolongada a estradiol en las hembras adultas durante el periodo de la pérdida de la función reproductora, aumentando el número de grandes PIM y reduciéndose el de pequeñas, alcanzando valores similares a los del macho (García-Segura et al., 1991)(García-Segura et al., 1989 (b))(García-Segura et al., 1988)(Selemon et al., 1986)(Pérez et al., 1993 (a)).
10. Las pequeñas PIM contienen concanavalin-A y deben representar glicoproteínas involucradas en la adhesión y en la reconocimiento intercelular, así el desplazamiento de éstas moléculas desde la membrana plasmática a las zonas internas de la célula puede producir un cambio en las afinidades intercelulares elicitando una respuesta neuroglial coordinada (García-Segura et al., 1989 (b))(Pérez et al., 1993 (a)).
11. El estradiol produce una modificación en la ramificación de los procesos de los astrocitos, éstos se interponen entre los terminales axónicos y la membrana postsináptica produciendo un envainamiento reversible del soma y un decremento en el número de sinápsis axo-somáticas (García-Segura et al., 1989 (b))(Pérez et al., 1993 (a)). **(Figura 13)**
12. Los cambios después de la administración de estradiol se producen a las 24h., volviendo a los parámetros del grupo control a las 48h., por ello se apunta la posibilidad de efectos no genéticos del estradiol en la membrana neuronal (García-Segura et al., 1989 (b))(Pérez et al., 1993 (a))(García-Segura et al., 1996 (a)).
13. Durante el desarrollo la astrogliá guía la migración de las neuronas y el crecimiento axónico, modulando la diferenciación neuronal y la sinaptogénesis, siendo identificada por la proteína fibrilar básica de la glía (GFAP), un componente específico de los filamentos intermedios gliales (Hatten et al., 1990)(Hatten et al., 1999). Tanto el crecimiento como la diferenciación de los astrocitos, desde una

forma epitelial aplanada a una bipolar, radial y finalmente estrellada están modulados por los niveles perinatales y adultos de estradiol, no afectando a la proliferación celular. Los efectos del estradiol se observan a los 30 minutos de su administración, y son revertidos en un medio libre de estradiol a partir de las 24 horas (Chowen et al., 1992)(García-Segura et al., 1989 (b))(Pérez et al., 1993 (a))(Torres-Aleman et al., 1992)(Olmos et al., 1989)(Gould et al., 1990)(Párduez et al., 1993)(Pérez et al., 1993 (b))(García-Segura et al., 1992)(García-Estrada et al., 1993)(Luquin et al., 1993)(García-Segura et al., 1994)(García-Segura et al., 1995 (a)). **(Figura 8)**

14. Los efectos del estradiol en la inmunorreactividad de la GFAP se observan durante el ciclo estral de la rata. La inmunorreactividad a la GFAP incrementa significativamente el día del estro **(Figura 10)**, cuando las ratas ovariectomizadas son inyectadas con 300 µg de estradiol **(Figura 12)** y cuando son sacrificadas a las 24 h. de su administración **(Figura 11)**.
15. Durante el desarrollo temprano postnatal tienen lugar patrones dimórficos de conexiones sinápticas, acompañados por diferencias sexuales en la expresión genética de la GFAP, número de procesos celulares astrogiales (diferenciación y crecimiento), y cantidad de superficie de membrana neuronal cubierta por glía. Dependiendo estas diferencias de los andrógenos perinatales. La administración de testosterona a hembras recién nacidas incrementa la GFAP y su nivel en el ARNm, el número de procesos gliales y la proporción de membrana neuronal cubierta por glía, mientras que decrece el número final de sinapsis axo-somáticas, hacia niveles semejantes a los del macho. Los niveles de la GFAP en el ARNm son menores en la postpubertad de la hembra que en la del macho. A partir del día 10 postnatal el rango de formación sináptica aumenta en hembras, alcanzando un número significativamente mayor de sinapsis axosomáticas el día 20, comparado con los

machos, en éstos la cantidad de superficie neuronal (somas) cubierta por los procesos gliales es mayor (Jansson et al., 1985)(Chowen et al., 1992)(Gasser et al., 1990)(Muñoz-Cueto et al., 1991).

16. En ratas hembras adultas los niveles fisiológicos de estradiol produce una transitoria y desconexión de los inputs inhibitorios sinápticos GABAérgicos, entre la mañana y la tarde del proestro, volviendo a la condición basal en la mañana del metestro, producido por un envainamiento reversible de la membrana de los terminales axónicos y del soma(García-Segura et al., 1994). **(Figura 13)**
17. En esta transitoria desconexión sináptica no se observan signos de degeneración neuronal, ni modificaciones en el perímetro de las células postsinápticas, ni cambios en el tamaño del área de contactos sinápticos (Jansson et al., 1985)(Edén, 1979).
18. Es necesario el contacto directo entre las células neuronales y las gliales para que se produzca la diferenciación astrogliar bajo los efectos del estradiol. Puesto que la neurona y la glía mantienen una interacción directa, célula a célula, los efectos en una de las células pueden ser transmitidos a la otra a través de moléculas de adhesión celular y/o factores solubles. **(Figura 9)**
19. El efecto del estradiol en la diferenciación astrogliar es dependiente de la expresión de moléculas de adhesión celular de la neurona (N-CAM), como el ácido polisialílico (PSA), que representa más del 30% en el cerebro embrionario (García-Segura et al., 1995 (a))(Theodosis et al., 1993)(Bofanti et al., 1996)(García-Segura et al., 1995 (b)).
20. Esta adhesión molecular parece estimular el crecimiento de neuritas por la activación de un segundo mensajero que produce influjo de calcio en los canales de calcio tipo N y L del cono en crecimiento. El efecto del PSA en la interacción neuronal-glial

depende de la actividad neuronal y se manifiesta también en el hipocampo y en el córtex de la rata adulta (Bofanti et al., 1996).

21. El estradiol modula la proliferación astrogial y la formación de astroglias reactivas después de una lesión cerebral (Chowen et al., 1992)(Barron et al., 1990)(García-Estrada et al., 1993)(Vijayan et al., 1987)(Horse et al., 1992)(Dueñas et al., 1994)(Dueñas et al., 1996)(Fernández-Galaz et al., 1996)(Del-Cerro et al., 1996)(Ffrench-Muller et al., 1994).
22. Los astrocitos juegan un papel activo en el mantenimiento y la modulación de la transmisión sináptica, influyendo en la actividad neuronal por la regulación del suplemento de glucosa, la concentración iónica extracelular, el flujo sanguíneo celular, los niveles de neurotransmisores, y la liberación de sustancias neuroactivas. Las células gliales son críticas para el mantenimiento de la transmisión sináptica, modulan la aparición de los canales de potasio en las membranas neuronales, regulando la actividad neuronal. A su vez, la expresión de canales funcionales de potasio en las células gliales es afectado por el contacto con las neuronas, lo que provoca en la glía una rápida respuesta eléctrica, metabólica y transcripcional hacia la actividad neuronal.(Del-Cerro et al., 1996)(Golden et al., 1999).
23. Los astrocitos son también una fuente de factores tróficos que modulan los sucesos neuroendocrinos, como el factor de crecimiento y transformación α (TGF- α), y el factor de crecimiento semejante a la insulina I (IGF-I) (Dueñas et al., 1994)(Dueñas et al., 1996)(Fernández-Galaz et al., 1996)(García-Segura et al., 1996 (a))(Toran-Allerand et al., 1996).
24. Debe de haber una reciprocidad entre los efectos producidos por el estradiol en los receptores de estrógeno y los producidos por el IGF-I sobre los mismos. El estradiol regula la expresión genética de el IGF-1, y modula la acción del IGF-I por la

regulación de los niveles de receptores y proteínas de unión de ésta, conversamnte, el IGF-I regula la acción del estradiol, estimulando tanto su síntesis como la de sus receptores . Tanto el estradiol como el IGF-I aumentan las proteínas asociadas a los microtúbulos (MAP-2) y el número de neuritas en la amígdala, no siendo sus efectos aditivos y no siendo necesaria la presencia de glías (Dueñas et al., 1994)(Dueñas et al., 1996)(Lorenzo et al., 1992).

25. Los astrocitos participan, además, en el metabolismo de las hormonas gonadales, y en la síntesis y metabolización de neuroesteroides, los cuales tienen efectos no genéticos en los receptores ionotrópicos de varios neurotransmisores, tal como el GABA, la glicina y el glutamato, alterando rápidamente la excitabilidad neuronal, los potenciales sinápticos y los canales neuronales de calcio. El estradiol y los neuroesteroides tienen efectos similares promoviendo la plasticidad de la astroglia en varias áreas del SNC, incluidas el hipotálamo, estriado, hipocampo y córtex. Los esteroides endógenos que sintetizan y metabolizan las astroglias hipocampales, a su vuelta, afectan a éstas induciendo su diferenciación (García-Estrada et al., 1993)(Del-Cerro et al., 1996)(Del-Cerro et al., 1995).
26. Los efectos del estradiol, ejercido en aquellas neuronas que expresan el receptor adecuado, puede ser transmitido trans-sinápticamente, tanto retrógrada como anterógradamente, hacia neuronas insensibles al esteroide (Del-Cerro et al., 1996).
27. En poblaciones gliales primarias del cerebro de ratas recién nacidas, el crecimiento celular es inhibido por la progesterona e incrementado por el estradiol (Pérez et al., 1993 (b))(Dueñas et al., 1994).
28. Mientras que en el hipotálamo y en el hipocampo la progesterona bloquea el efecto del estradiol, en el giro dentado se produce un primer efecto aditivo tras la administración simultánea, a las 24h., y un segundo efecto antagonista, inhibitorio, a

las 48h.. La heterogeneidad en la respuesta celular puede estar indicando la existencia de subpoblaciones astrogiales que difieren en el grado de sensibilidad a los esteroides (Rosenzweig et al., 1997)(Morissette et al., 1992)(Luquin et al., 1993)(García-Segura et al., 1994).

29. En las neuronas GnRH de los monos Rhesus, como en las infundibulares del mono verde Africano (Leranth et al., 1991)(Naftolin et al., 1993), el estradiol produce una reducción en el número de sinápsis axosomáticas del 39% (ovarectomizadas + estradiol vs. ovarectomizadas). Este decremento no es debido al perímetro de las células postsinápticas, cambios en la longitud de las placas sinápticas o degeneración celular. El decremento en el número de sinápsis axosomáticas es acompañado por un incremento en el soma por los procesos de envoltura gliales (**Figura 14**). El reemplazamiento de estradiol es acompañado por una incidencia de nucleolos inmunotefidos aún mayor que en los intactos. El incremento en los constituyentes de proteínas-ribonucleicas del nucleolo es acompañado por transcripciones genéticas. Esto sugiere que el mayor nivel de síntesis proteínica ocurre en las neuronas GnRH de los primates expuestos a esteroides gonadales. Estas observaciones son consistentes con los datos que indican un incremento del mensajero ARN en presencia de estrógeno (Stefanovic et al., 2000)(Roberts et al., 1989). Una similar envoltura por los astrocitos, vinculada al desplazamiento sináptico desde la superficie neuronal, es la que se observa en el núcleo arcuado de la rata después del tratamiento con estrógeno. Por lo tanto, es muy probable que la modulación de sinápsis axosomáticas por los esteroides gonadales del hipotálamo de la rata y los primates esté, en parte, determinado por mecanismos que son comunes a una variedad de señales que inducen plasticidad sináptica en el SNC (Witkin et al., 1991)(Leranth et al., 1991)(Naftolin et al., 1993).

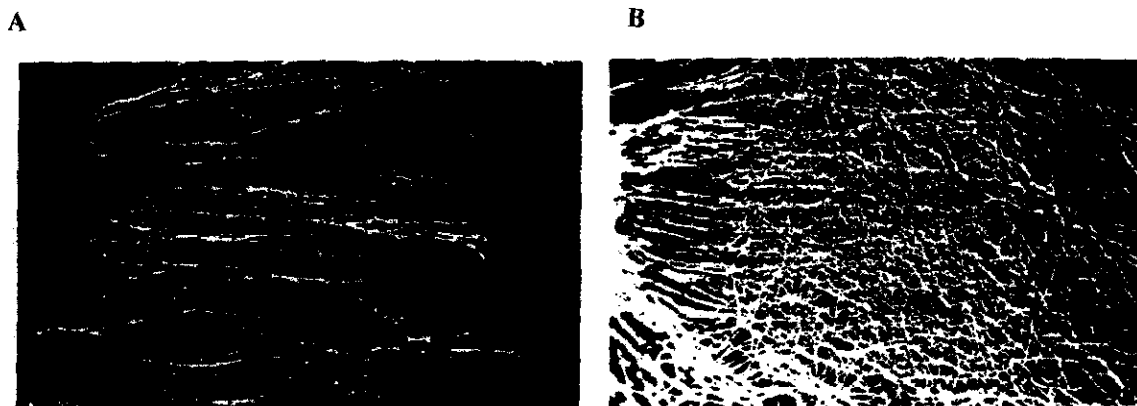


Figura 4: Los esteroides gonadales estimulan in vitro el crecimiento de las neuritas fuera fuera de los límites de las secciones de hipotálamo obtenidas de ratones neonatos (Kandel et al., 1997). A: El cultivo control muestra las neuritas, teñidas mediante impregnación argéntica, emergiendo como una cabellera de los márgenes del explante. B: En una lámina tratada con estradiol (10 ng/ml), el crecimiento de las neuritas es mucho más denso y se extiende a una mayor distancia que en el caso de los controles.

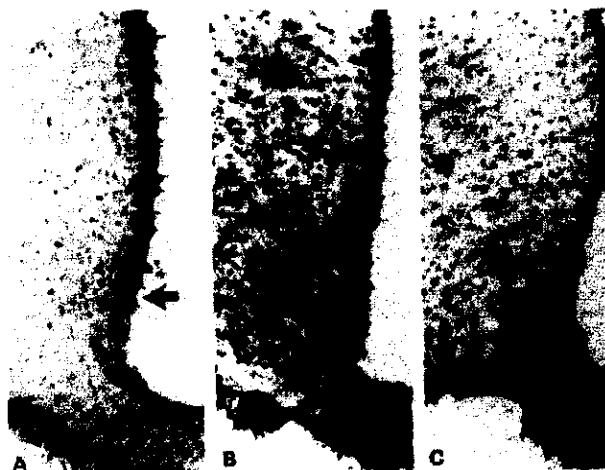


Figura 5: Distribución de H1° como inmunorreactivo en el núcleo celular del hipotálamo mediobasal. La flecha en (A) está localizada en el tercer ventrículo y apunta hacia el área arcuada. A: Un macho de 90 días de edad. B: Una hembra de 90 días en diestro. C: Una hembra de 90 días que fue androgenizada en el día del nacimiento con testosterona. Todas las imágenes corresponden al mismo nivel. Ampliación =50 X. (García-Segura et al., 1993)

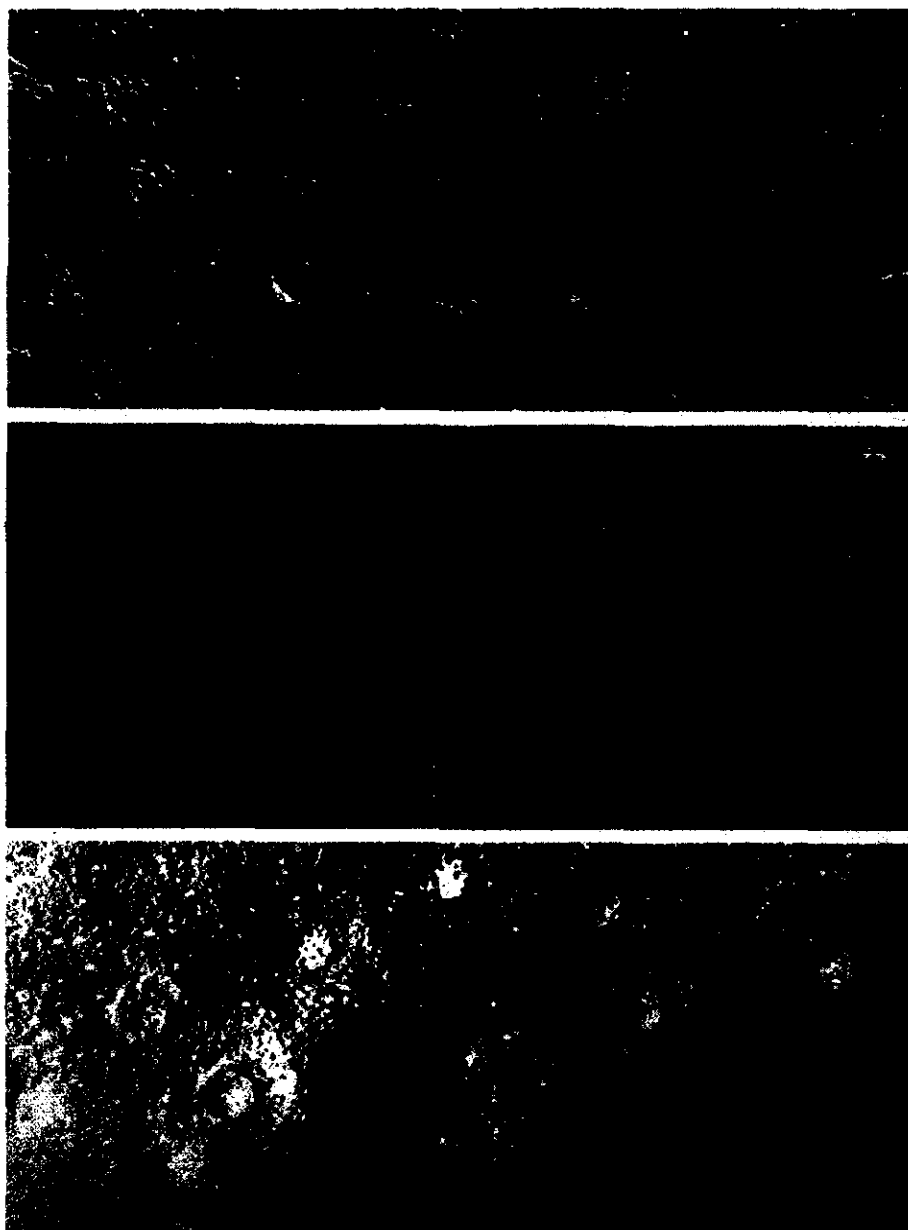


Figura 6: Membranas nucleares de neuronas del arcuado. A: De una rata en proestro. B: De una rata de la misma edad un mes después de la ovariectomía. C: De una rata de la misma edad un mes después de la ovariectomía y 30 minutos después de la administración de estradiol. Todas las imágenes tienen la misma ampliación X 90,000. (Pérez et al., 1991).

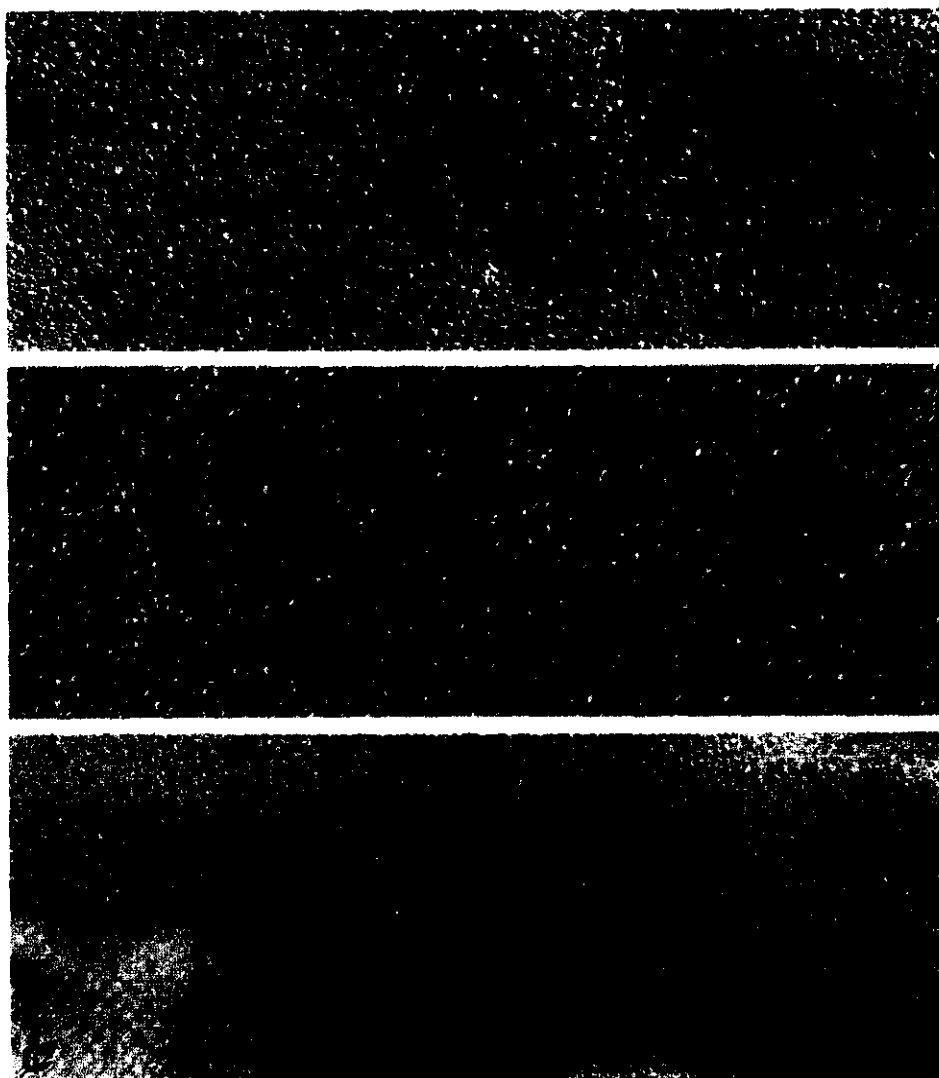


Figura 7: Cara interna de la membrana perinuclear de neuronas del arcuado en ratas inyectadas: A: con aceite vehiculo; B: con estradiol; C: con progesterona y estradiol. Todas fueron sacrificadas 24 h. después (0.2 μ m). El número de pequeñas partículas intramembranales (PIM) (<10 nm) decrece un 50% después de la inyección de estradiol, comparado con los valores control, mientras que el número de grandes PIM (>10 nm) muestra un incremento de similares proporciones. El número de PIM en animales sacrificados 24h. después de la inyección de progesterona sólo o de progesterona y estradiol fue indistinguible al de los animales control. (Pérez et al., 1993).

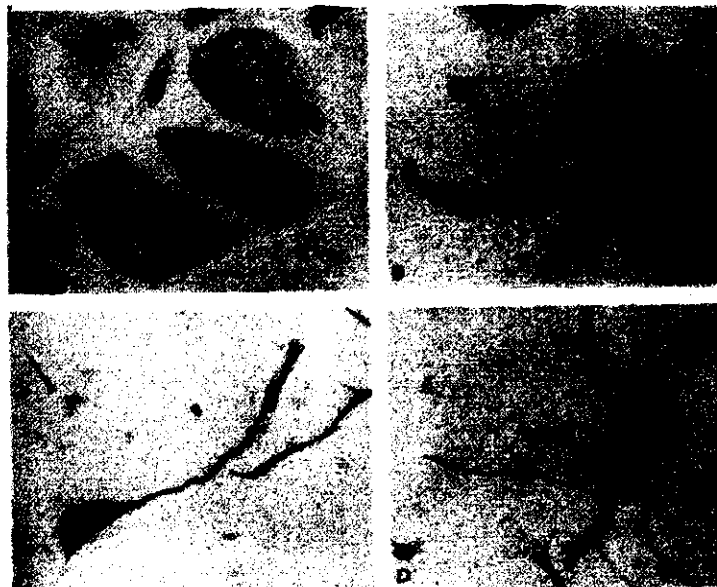


Figura 8: Tipos de células inmunorreactivas a la proteína fibrilar básica de la glía (GFAP) en poblaciones hipotalámicas mixtas neuronal-glial. A: Forma epitelial, población control. X 350. B: Forma bipolar, población incubada durante 30 min. con 10^{-12} M 17β -estradiol, X 350. C: Forma radial, población incubada durante 3h. con 10^{-12} M 17β -estradiol, X 250. D: Forma estrellada, población incubada durante 24h. con 10^{-12} M 17β -estradiol, X 350. (Torres-Aleman et al., 1992)

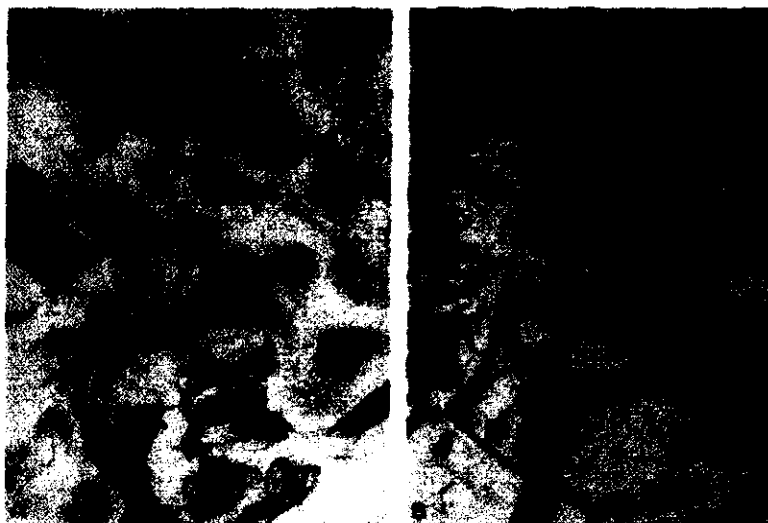


Figura 9: Ejemplos de células inmunorreactivas a la GFAP en poblaciones puras gliales hipotalámicas 3 días después de añadir neuronas hipotalámicas fetales. A: En ausencia de 17β -estradiol. X350. B: Después de la incubación durante 6h. con 10^{-12} M 17β -estradiol, X 350. (Torres-Aleman et al., 1992).

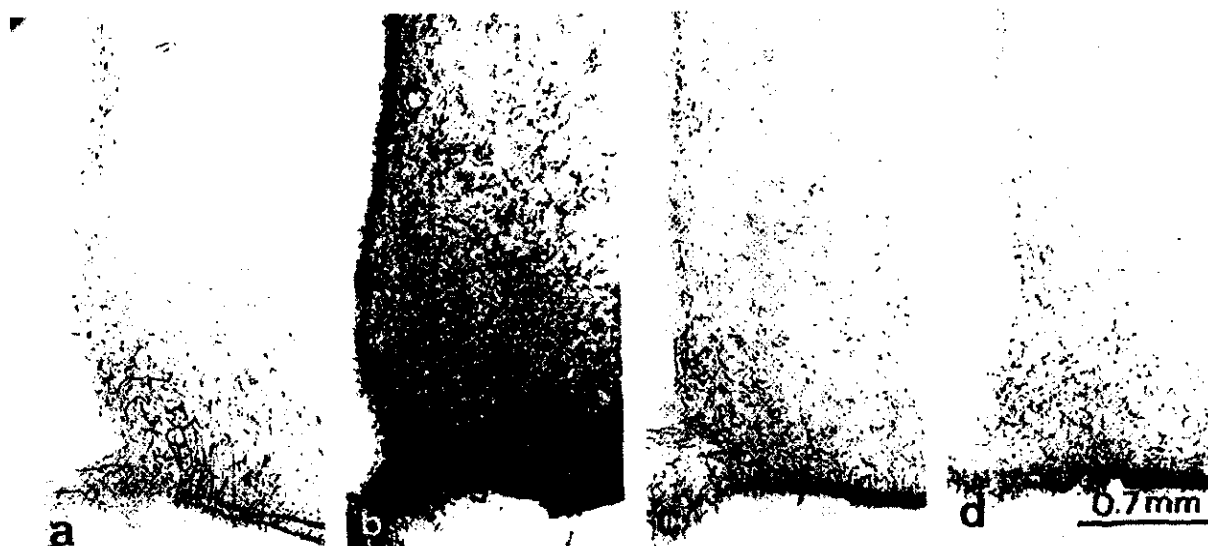


Figura 10: Cambios en la inmunorreactividad de la GFAP en el núcleo arcuado durante el ciclo estral. a: Proestro. b: Estro. c: Metestro. d: Diestro. Todas las ratas fueron sacrificadas entre las 9 y las 10h. a.m. (García-Segura et al., 1994)

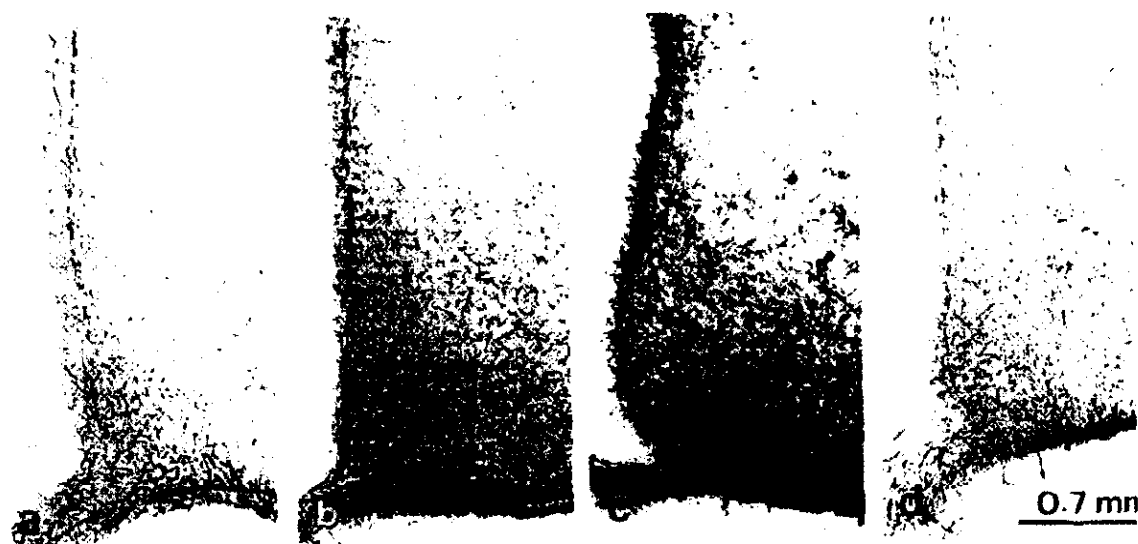


Figura 11: Inmunorreactividad de la GFAP en el núcleo arcuado de ratas ovariectomizadas inyectadas con 300µg de estradiol y sacrificadas a: 1h; b: 5h; c: 24h; y d: 48h. después de la administración hormonal. (García-Segura et al., 1994)

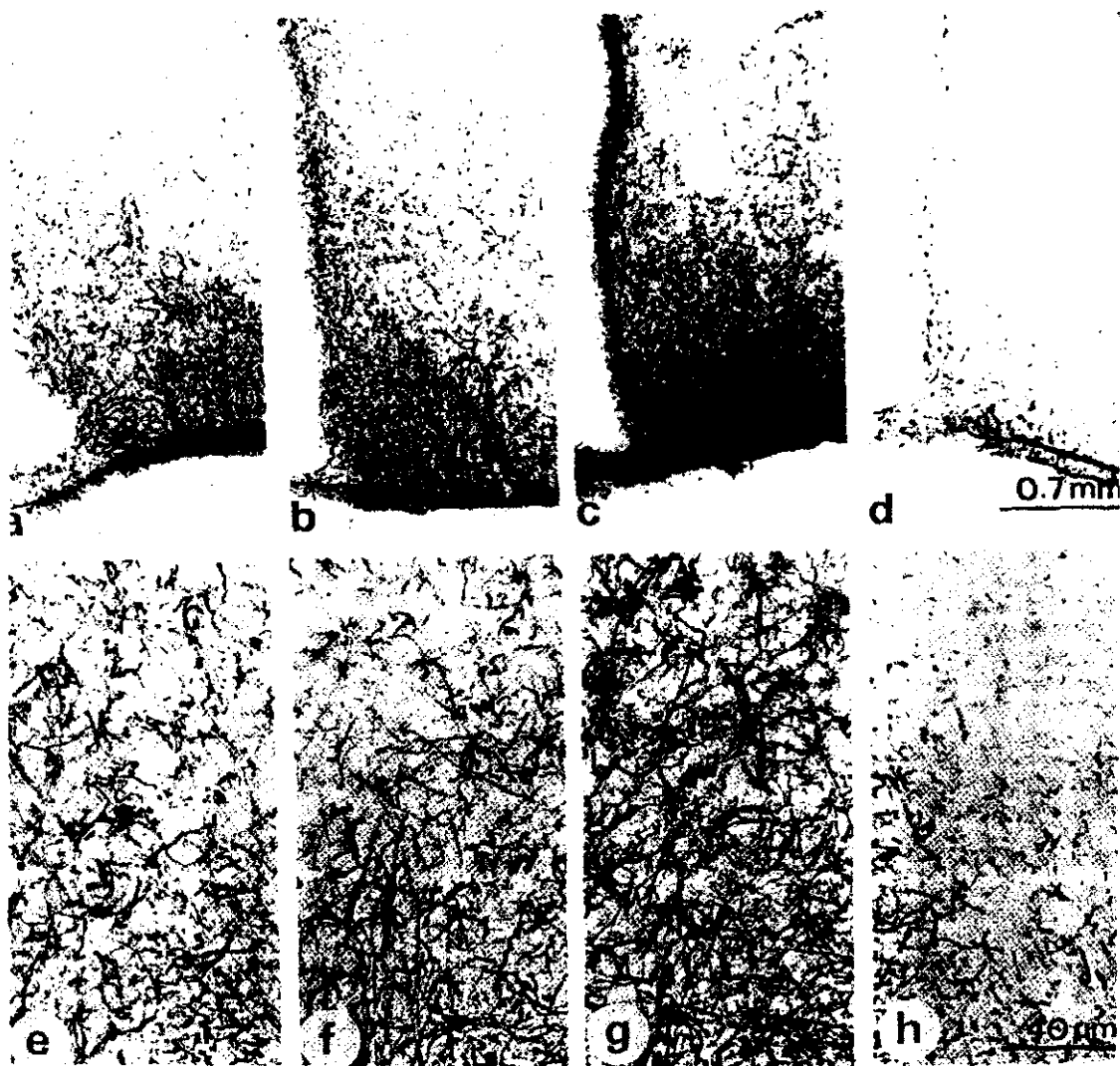


Figura 12: Efectos de las diferentes dosis de 17β -estradiol en la inmunorreactividad de la GFAP en el núcleo arcuado de las ratas ovariectomizadas. a-d: Visión panorámica del arcuado. e-h: Ampliación de las mismas secciones. a y e: Rata inyectada con $1\mu\text{g}$ de estradiol. b y f: Rata inyectada con $10\mu\text{g}$ de estradiol. c y g: Rata inyectada con $300\mu\text{g}$ de estradiol. d y h: Control, inyectada con aceite. Todos los animales fueron sacrificados 24h. después de la inyección. (García-Segura et al., 1994)

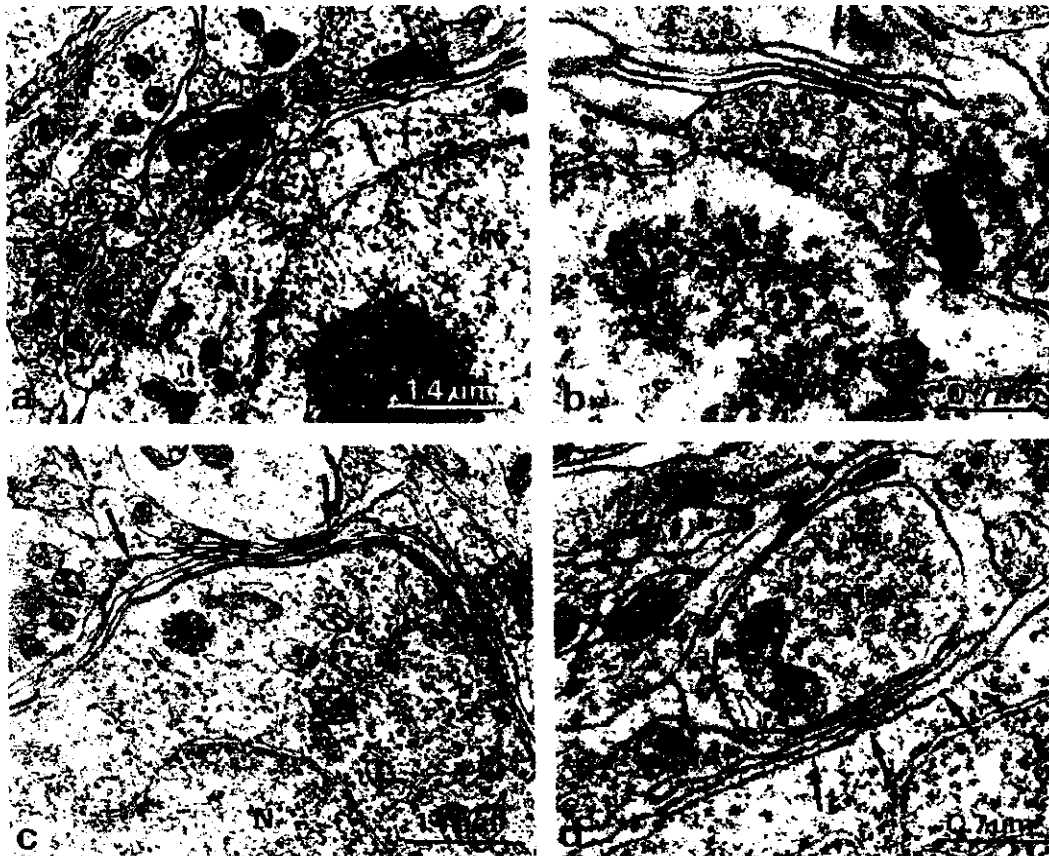


Figura 13: Ultraestructura del núcleo arcuado en ratas ovariectomizadas inyectadas con 300µg de estradiol. **a:** Dos terminales sinápticos (ST) en contacto con el soma neuronal de una rata sacrificada 1h. después de la administración hormonal. Las flechas indican un área de multicapas gliales envolviendo la superficie glial. N, núcleo neuronal. **b:** Ampliación de un terminal sináptico (ST) axo-somático que está parcialmente cubierto por una capa múltiple de procesos gliales (flechas). Rata ovariectomizada y sacrificada 1h. después de la inyección de estradiol. **c:** Visión panorámica de una neurona arcuada de una rata sacrificada 24h. después de la inyección de estradiol. La mayoría de la superficie neuronal está cubierta por una capa múltiple de procesos gliales (flechas). N, núcleo neuronal. **d:** Ampliación de un terminal sináptico (ST) próximo al soma neuronal. El perfil del terminal sináptico está rodeado por la glia. Una múltiple capa de procesos gliales (flechas) se interpone entre el terminal sináptico y el soma neuronal. (García-Segura et al., 1994)



Figura 14: Micrografía electrónica del núcleo infundibular de monos verdes africanos ovariectomizados (A) y ovariectomizados después de la administración de estradiol. N= Núcleo celular. Ambas figuras tienen la misma ampliación (Scale bar= 1 μ g). A: Terminales sinápticos en contacto con la membrana neuronal. B: La membrana neuronal muestra su superficie envuelta en una multicapa glial (cabeza de flechas). (Naftolin et al., 1993).

1.4.2 Desarrollo y dimorfismo sexual en el Sistema Nervioso Central: Experimentación animal

Las diferencias morfológicas sexuales en distintas especies de mamíferos podrían reflejar el efecto promotor del crecimiento del estradiol, en ciertas poblaciones específicas de neuronas. Si se mantienen en cultivo secciones muy finas del hipotálamo de ratones recién nacidos, se puede observar como la presencia de andrógenos en el medio de cultivo promueve, de manera dosis dependiente, el crecimiento marcado de neuritas (nuevos axones y dendritas), así como el desarrollo y la ramificación de los ya existentes (Arimatsu et al., 1986)(Barraclough et al., 1994)(Kandel et al., 1996).

En un mismo núcleo cerebral cada tipo de hormona DHT vs. estradiol, se encarga de uno de los diferentes aspectos del dimorfismo (Randy, 1996): La testosterona puede duplicar el número de células al ser transformada en DHT en el interior de las neuronas; y duplicar el tamaño celular e incrementar el espacio medio intercelular hasta cinco veces al ser transformada en estradiol. Este último aspecto es de gran relevancia, pues es un indicativo de la densidad de conexiones neuronales, puesto que a mayor espacio intercelular mayor número de conexiones.

El efecto del estradiol, durante el periodo crítico del desarrollo, en las dimorfias sexuales del SNC adulto de las ratas ha sido observado en:

- El área preóptica medial (MPOA) del hipotálamo, donde se ha observado que las ratas hembra tienen más sinápsis que los machos en las dendritas, y menos en los ejes axónicos, mientras que los machos tienen el patrón opuesto (Randy, 1996).

- El núcleo preóptico medial, en la región hipotalámica anterior (núcleo dimórfico sexual del área preóptica (SDN-POA)), esta región es de 5 a 6 veces mayor en los machos que en las hembras, por el aumento tanto del tamaño como del número de células (Frankfurt et al., 1990)(Madeira et al., 1999)(Fernández-Tresguerres, 1989).
- La inmunorreactividad del factor de crecimiento semejante a la insulina I (IGF-I), a partir del día 40 las hembras presentan un número significativamente más reducido que los machos de la misma edad (Dueñas et al., 1994).
- La inervación vasopresinérgica de la habénula lateral y el septum lateral, la cual proyecta desde el núcleo de Bed (o del lecho) de la estria terminal (BNST), siendo significativamente mayor la densidad de neuronas que contienen argina vasopresina (AVP) en el cerebro de los machos que en el de las hembras. El sistema BNST-AVP juega un papel crucial en la memoria social olfativa (Fink et al., 1996).
- Estimula la transcripción y la expresión genética de AVP, incrementando más de 100 veces el mRNA de la AVP en el BNST y sus proyecciones hacia el septum lateral y la habénula lateral, y afectando a la transmisión central neuropeptídica (Fink et al., 1996).
- El estriado, reduciendo la sensibilidad de los receptores post-sinápticos D2 (Häfner et al., 1993), y decreciendo el número de receptores dopaminérgicos en la región derecha del estriado (Geschwind et al., 1984). Así mismo, hay significativamente más receptores D3 en el estriado de la hembra que en el del macho (Savageau et al., 1981)(Geschwind et al., 1984).
- La amígdala, siendo mayor en el macho la talla del núcleo medial amigdalino, el número de neuronas, la longitud y la arborización dendrítica (debido a un mayor número de segmentos pertenecientes al tercer o más elevado orden) como consecuencia de un incremento en los niveles de proteínas asociadas a los

microtúbulos (MAP-2), el número de contactos sinápticos en las ramificaciones dendríticas así como el número de receptores colinérgicos, y la densidad de la sustancia P en las neuronas, con respecto a la hembra (Lorenzo et al., 1992)(Edwards et al., 1999)(Mizukami et al., 1983)(Fernández-Tresguerres, 1989).

- La densidad axonal del septum y la habénula(Fernández-Tresguerres, 1989).
- El sistema colinérgico del cerebro antiguo basal, las hembras tienen menos y más densamente empaquetadas neuronas colinérgicas, comparado con los machos. El sistema colinérgico del SNC tiene una respuesta mayor al estrés y a otros estímulos en las hembras que en los machos, mientras que anatómicamente es mayor, tanto en tamaño como en densidad celular , y más estable con la edad, en los machos que en las hembras (Luine et al., 1985 (a))(Miller et al., 1999)(McEwen et al., 1997)(Rhodes et al., 1999).
- La banda diagonal de Broca, se ha encontrado más neuronas inmunorreactivas a los receptores de estradiol y a la colina acetiltransferasa (ChAT) en las hembras, mientras que en la región de la banda septum/diagonal se ha hallado un incremento en la densidad de las células colinérgicas así como de la actividad de la ChAT y la unión del receptor muscarínico en los machos(Luine et al., 1985 (b)).
- Las proyecciones del sistema colinérgico desde el cerebro antiguo basal al hipocampo, donde las hembras son más afectadas que los machos por las lesiones colinérgicas (mediante neurotoxinas) producidas en el hipocampo, siendo particularmente sensibles cuando una toxina colinérgica es administrada en los ventrículos laterales, mientras que los machos se ven afectados cuando es introducida directamente en el hipocampo (Packard et al., 1996).
- El giro dentado, siendo mayor y más asimétrico en el macho que en la hembra (McEwen et al., 1997).

- El estriado, el hipocampo y el giro dentado, incrementando la densidad de la proteína fibrilar ácida de la glía (GFAP), la proliferación, y la diferenciación, del astrocito, en la superficie neuronal (Gasser et al., 1990)(Gould et al., 1990)(Schumancher et al., 1989)(García-Estrada et al., 1993)(Vijayan et al., 1987)(Luquin et al., 1993)(Horse et al., 1992)(Del-Cerro et al., 1996)(Ffrench-Muller et al., 1994)(Del-Cerro et al., 1995).
- Las neuronas piramidales de la región CA3 del hipocampo, donde se aprecia una mayor densidad de excrecencias en las dendritas apicales (las cuales reciben inputs desde las fibras sinápticas de las neuronas granuladas del giro dentado) de los machos, y una mayor ramificación en las dendritas basales de las hembras (Fernández-Tresguerres, 1989)(Magarinos et al., 1995).
- La región CA1 del hipocampo, donde incrementa el número de espinas dendríticas (especialmente las apicales), y las sinápsis axodendríticas, en las neuronas piramidales. En la edad adulta la densidad de espinas dendríticas será mayor en las hembras que en los machos (Gould et al., 1990)(Schumancher et al., 1989)(Fernández-Tresguerres, 1989)(Desmond et al., 1997)(Forget et al., 1994)(McEwen et al., 1997).
- En el sistema serotoninérgico central, las hembras tienen un rango mayor de síntesis (Haleem et al., 1990), recaptación (Magarinos et al., 1995), y concentración de 5-HT, o su metabolito primario 5-HIAA (McEwen et al., 1997), en todo el cerebro, el cerebro antiguo, el núcleo de raphe, el córtex frontal, el hipotálamo y el hipocampo, comparado con los machos.
- El gradiente de cambio de las asimetrías izquierda-derecha observadas durante el desarrollo. Las hembras tienen significativos gradientes de izquierda a derecha en el tronco cerebral y en el cerebro medio y de derecha a izquierda en el hipocampo y

diencéfalo; por ejemplo, el hipocampo muestra una preferencia derecha en el neonato e izquierda en la edad adulta. El único gradiente observado en el macho es de derecha a izquierda en el cerebro medio, en éste la asimetría cortical e hipocampal derecha-izquierda está presente ya desde el nacimiento, y es significativa hasta los 21 días y alrededor del periodo de la madurez sexual. En ambos sexos la diferencia es casi inexistente al alcanzar los 390 o 400 días de edad (Geschwind et al., 1984)(Davidson et al., 1995).

- La asimetría del córtex, el córtex del macho es más fuertemente asimétrico que el de la hembra. En el macho el córtex derecho es significativamente mayor, contiene más neuronas, oligodendroglías y número total de glías por unidad de área que el córtex izquierdo, especialmente en las áreas 17, 18a y 39 (según la definición de las áreas corticales de Krieg (Krieg et al., 1946)); el patrón opuesto ocurre con más frecuencia en la hembra (no siendo en la mayoría de las regiones significativo), estos patrones asimétricos desaparecen con la edad (Geschwind et al., 1984)(Davidson et al., 1995)(Wisniewski et al., 1998).
- La tasa de crecimiento del cuerpo calloso (CC). Las hembras jóvenes presentan más fibras inmielinizadas en el esplenium que los machos jóvenes. El área del cuerpo calloso es mayor en los machos jóvenes con respecto a las hembras, sin embargo estas diferencias en la talla desaparecen en la edad adulta. En condiciones estimulares enriquecidas el número de fibras mielinizadas aumenta en las hembras, indicando una mayor distribución de las proyecciones neuronales que cruzan el CC, en los machos provoca un mayor diámetro axonal en las fibras inmielinizadas del esplenium (Fernández-Tresguerres, 1989)(Cowell et al., 1992)(Wisniewski et al., 1998).

- El tiempo de maduración y de división celular del córtex, en el macho la diferenciación terminal (con pérdida de la división celular) es más temprana que en la hembra (Davidson et al., 1995).
- El córtex occipital, los machos tienen células corticales de mayor diámetro, mayores áreas nucleares y mayor contenido de ARN, que las hembras (Fernández-Tresguerres, 1989)(Davidson et al., 1995). La densidad de espinas dendríticas de las neuronas piramidales, de esta región, es mayor en las hembras de entre 10 y 20 días (en las capas V, IV, III y II), y en las de 40 días (en las capas III y II), que en los machos. Estas diferencias desaparecen a partir de los 60 días (Muñoz-Cueto et al., 1991). El porcentaje de H1°, índice de neuronas terminalmente indiferenciadas e inmaduras, sigue un patrón de diferenciación similar neuronal y glial (García-Segura et al., 1993)(Piña et al., 1984).

Las células que tienen receptores para esteroides se localizan principalmente en el hipotálamo, área preóptica, núcleos ventromediales y núcleos supraquiasmáticos, la amígdala, el mesencéfalo, y la médula espinal. Así como en áreas corticales, como las áreas prefrontal, frontal y cingulada del córtex cerebral de los primates (Kandel et al., 1997). Algunos de los efectos del estradiol perinatal en el desarrollo sexualmente dimórfico del SNC del primate han sido observados:

- En la comisura anterior (CA) y la masa intermedia (MI), siendo mayor en la hembra que en macho (Allen et al., 1991 (a)).
- En el periodo de maduración de ciertas regiones del CC. El desarrollo de las fibras de la región más anterior (que probablemente emanan de las neuronas del córtex orbital prefrontal) y de la más posterior del CC es más precoz en el macho que en la hembra (Cowell et al., 1992).

- En el periodo de maduración de ciertas regiones del córtex, el desarrollo del córtex frontal, y prefrontal orbital, es más precoz en el macho que en la hembra (Cowell et al., 1992).

La administración de 17- β estradiol a ratas adultas ovariectomizadas produce efectos, de forma dosis-dependiente, en regiones estructurales o neuroquímicas específicas del SNC, comparado con ratas ovariectomizadas sin el posterior tratamiento de estradiol. Estas mismas modificaciones han sido observadas horas después del pico de estradiol en plasma durante el ciclo estral de la rata:

- En las neuronas arcuadas e hipotalámicas se aprecia un decremento significativo en el número total de sinápsis axosomáticas GABAérgicas, y en el porcentaje de membrana cubierta por dichas sinápsis inhibitorias, incrementando el disparo neuronal (Torres-Aleman et al., 1992)(Párduez et al., 1993)(Schumaner et al., 1989)(Puia et al., 1990)(Jarry et al., 1986)(Pérez et al., 1993 (b)).
- En las células gliales del arcuado y de la eminencia media del hipotálamo se produce un incremento inmunorreactivo del IGF-I. Mientras que en el área preóptica y en el hipotálamo mediobasal se produce un incremento en paralelo de la expresión genética del factor de crecimiento de transformación α (TGF- α) en las células astrogiales (Dueñas et al., 1994).
- En la porción basal del prosencéfalo se observa un aumento significativo de la captación de serotonina (Rapkin et al., 1992).
- En el hipotálamo, mesencéfalo, y amígdala hay una menor recaptación y mayor síntesis de serotonina, un aumento en la formación de receptores 5-HT_{2A}, y un incremento en el rango de degradación de la MAO(Luine et al., 1985 (b)).

- La densidad de los receptores 5-HT_{2A} incrementa significativamente en el tubérculo olfatorio, el núcleo accumbens (decreciendo el metabolismo de 5HT), y el núcleo lateral-dorsal de rafe (aumentando también la concentración de mRNA) (Sumner et al., 1995)(Fink et al., 1996).
- En el estriado, invirtiendo los efectos inhibitorios de la dopamina (DA) e incrementando: la transmisión y liberación de DA, el rango de disparo basal y la sensibilidad de los receptores de las neuronas de DA en la sustancia negra, la concentración de la enzima L-dihidroxifenilalanina, enzima clave de la síntesis de DA, y del ácido homovanílico, metabolito principal de la DA (Robinson et al., 1982)(Dluzen et al., 1984)(Fink et al., 1996).
- En el estriado, incrementando la densidad de los receptores D-1 (asociados a la activación de la adenilato ciclasa (AMPc) y el aumento de segundos mensajeros) y disminuyendo la de los receptores D-2 (asociados a la inhibición de la enzima AMPc). Así mismo se observa un incremento de partículas intramembranales (PIM) largas y un decremento de PIM pequeñas, en las membranas de las ramificaciones dendríticas, principal contacto de las proyecciones dopaminérgicas desde la sustancia negra y el tegmento ventral (Morissette et al., 1992).
- En la amígdala medial, el córtex piriforme y periamigdalóide adyacente, y el córtex perirrinal, decrece la expresión de los niveles de mRNA del receptor 5HT_{1A} (Luine et al., 1985 (b)).
- En las neuronas colinérgicas del septum medial incrementa el número de neuronas positivas a la colina acetiltransferasa (ChAT) tras una lesión en esta zona, ejerciendo un efecto neuroprotector (Rabbani et al., 1997).
- En el cerebro antiguo basal incrementa los niveles de mRNA de la ChAT, y la síntesis de colina y ACh (Schneider et al., 1996)(Fillit et al., 1986)(Gibbs et al., 1996). En las

proyecciones del sistema colinérgico desde el cerebro antiguo basal al hipocampo, aumenta la sensibilidad a las neurotoxinas colinérgicas cuando son administradas en los ventrículos laterales (Packard et al., 1996). A largo plazo, incrementa la actividad de la ChAT en las neuronas colinérgicas que proyectan al córtex cerebral en general, y frontal en particular, y al hipocampo (Luine et al., 1985 (b))(McEwen et al., 1997)(Singh et al., 1995).

- En el hipocampo incrementa el nivel y el rango de síntesis de 5-HT, aumentando también la respuesta hacia el receptor 5-HT_{1A} (Haleem et al., 1990).
- La excitabilidad de la membrana neuronal y los patrones de actividad espontánea del hipocampo aumentan, en general, y el sueño REM no aparece en la noche del estro (Gould et al., 1990)(Desmond et al., 1997).
- En el hipocampo se observa una reducción en el umbral de la elicitación del cambio en el tamaño del hipocampo dorsal (McEwen et al., 1997), y un incremento en la densidad de espinas dendríticas (siendo mayor en las apicales) y el número de sinápsis axodendríticas de las células piramidales de la región CA1 y CA3 (Gould et al., 1990)(Desmond et al., 1997)(Woolley et al., 1992)(Woolley et al., 1994)(Forget et al., 1994)(McEwen et al., 1997), produciéndose, en paralelo, una respuesta hipertrófica por parte de los astrocitos (Desmond et al., 1997).
- Induce los lugares de unión de los receptores NMDA (pero no los niveles de mRNA de éstos) en la región CA1 del hipocampo (Weiland et al., 1992), elevando la expresión inmunorreactiva del receptor en el cuerpo celular y en las dendritas de las neuronas piramidales CA1 (Gazzaley et al., 1996).
- Aumenta el mRNA de la enzima ácido glutámico descarboxilasa, a partir de la cual se sintetiza el ácido-gamma-amino-butírico (GABA), en las interneuronas inhibitorias de la capa celular piramidal CA1, induciendo también el aumento de los receptores

GABA_A en subregiones específicas del cuerno de Ammon (la capa piramidal, la capa *oriens* y el *stratum radiatum* de la región CA1 y el *stratum radiatum* de CA4) y en la capa molecular dorsal del giro dentado (Schumacher et al., 1989)(Amico et al., 2000)(Kalia et al., 1999)(McEwen et al., 1997).

- En el hipocampo incrementa la GFAP, el crecimiento, y el número de procesos de la GFAP de pequeña talla, del astrocito ante el aumento de K⁺ extracelular (Wong et al., 1992)(Del-Cerro et al., 1996)(French-Muller et al., 1994).
- Incrementa la síntesis de la GFAP y la diferenciación o arborización del astrocito, incrementando la densidad de la GFAP, del astrocito, en la superficie neuronal del estriado, el hipocampo y el giro dentado (relacionado con modificaciones paralelas en las conexiones sinápticas del giro dentado)(Gasser et al., 1990)(Gould et al., 1990)(Schumacher et al., 1989)(Vijayan et al., 1987)(Luquin et al., 1993)(Horse et al., 1992)(Del-Cerro et al., 1996)(Del-Cerro et al., 1995).
- Aumenta la diferenciación astrogliar, y la expresión del receptor adrenérgico β , en neuronas y astroglias, de poblaciones mixtas hipocámpales y corticales (Leseau et al., 1990)(Gould et al., 1990)(Tsai et al., 1999).
- Aumenta la densidad de las espinas dendríticas apicales en las células piramidales corticales (Leseau et al., 1990)(Gould et al., 1990), y los disparos espontáneos de éstas (Muñoz-Cueto et al., 1991).
- En el cíngulo anterior, córtex piriforme y córtex anterior frontal (especialmente en la lámina I, Va y IV) incrementa significativamente la densidad de los receptores 5-HT_{2A} postsinápticos de las neuronas piramidales y de una porción de interneuronas inhibitorias GABAérgicas, facilitando el disparo neuronal(Sumner et al., 1995)(Fink et al., 1996).

1.4.3 Efectos conductuales del estradiol: Experimentación animal

El fenotipo del sistema nervioso se determina, en gran medida, por la exposición a hormonas específicas durante un periodo crítico del desarrollo. Diferencias en los niveles de testosterona han sido identificados tanto prenatal como postnatalmente. Los machos tienen mayores niveles que las hembras en los días 18, 19, 20 y 21 embrionarios. Postnatalmente aparece el primer aumento de testosterona 1 ó 3 horas después del nacimiento, condición que no está presente en las hembras, hasta el día 20 aproximadamente (Davidson et al., 1995). Por tanto, las acciones de las hormonas esteroideas sobre el desarrollo del sistema nervioso pueden ser, en parte, *estructurales* y *permanentes*. El periodo del desarrollo que es crítico para la diferenciación sexual corresponde al tiempo durante el cual el encéfalo es sensible a un amplio espectro de esteroides, muchos de los cuales no están presentes normalmente en el organismo. Los receptores esteroides están ampliamente distribuidos por varias regiones del SNC, no relacionadas directamente con la reproducción la localización de estos receptores pueden ser importantes para la diferenciación de las capacidades comportamentales sexualmente dimórficas (Bernard et al., 1993)(Rosenzweig, 1997)(Kandel et al., 1997)(Randy, 1996)(Geschwind et al., 1984).

La masculinización experimental del encéfalo puede inducirse por la exposición a compuestos con capacidad hormonal funcional, tales como: la testosterona, la androstenediona, el estradiol, el dietilestilbestrol (DES); e incluso fármacos como los barbitúricos, y pesticidas como el diclorodifeniltricloroetano (DDT). La principal hormona activa durante el desarrollo, y que determina el patrón normal encefálico masculino, es el estradiol. Es más, el estradiol es más efectivo que la testosterona cuando se estudia la androgenización *in vitro* (Randy, 1996)(Kandel et al., 1997).

En la etapa adulta la administración de estradiol produce efectos conductuales de forma dosis-dependiente. En las hembras ovariectomizadas, la estimulación comportamental es de corta duración desapareciendo paulatinamente a medida que la hormona es metabolizada. Por tanto, las acciones del estradiol en el sistema nervioso adulto son *inductivas* y *transitorias* (Kandel et al., 1997).

La presencia en los adultos de conductas sexualmente dimórficas puede manipularse de una forma previsible: la masculinización y la desfeminización de la conducta subsiguiente se produce cuando las ratas se exponen a andrógenos antes del décimo día de vida; la feminización y la desmasculinización de la conducta ulterior tienen lugar cuando las ratas no están expuestas a andrógenos antes del décimo día de vida. En la edad adulta, los andrógenos activan las conductas masculinas, mientras que los estrógenos y progestinas activan las conductas femeninas (Geschwind et al., 1984).

En ratas machos con una concentración de testosterona perinatal mayor a los niveles fisiológicos normales se ha observado que (Rosenzweig, 1997)(Kandel et al., 1997)(Geschwind et al., 1984)(Randy, 1996):

- El tamaño y el peso de los testículos son mayores.
- Las vesículas seminales son más sensibles a la testosterona.
- Las dosis de testosterona requerida para inducir agresión en la edad adulta tras la castración neonatal es más baja.

Las ratas machos castradas, antes del día 10 tras el nacimiento, e inyectadas con estrógenos y progesterona en la edad adulta desarrollan características conductuales propias de las hembras genotípicas:

- Muestran la conducta de lordosis cuando son montados por machos normales (Geschwind et al., 1984)(Randy, 1996).

- La preferencia postural neonatal del rabo, así como la preferencia en la dirección de la conducta de rotación, en la edad adulta, es igual a la observada en las hembras (hacia la derecha) (Geschwind et al., 1984)(Wisniewski et al., 1998).
- Decrece la habilidad espacial y la fuerte asimetría, a favor del hemisferio derecho, asociada a ésta, comparado con los machos no castrados (Haaven et al., 1990)(Geschwind et al., 1984).
- Las curvas de aprendizaje en los laberintos de agua de Morris son similares a las de las hembras (McEwen et al., 1997)

Una mayor concentración de estradiol perinatal en ratas hembras produce los siguientes efectos:

- Un incremento en la tendencia a exhibir conducta copulatoria masculina (monta) así como una disminución a la tendencia a mostrar conducta copulatoria femenina (lordosis); son menos aceptadas como compañera de cópulo por los machos; y se aparean más tarde (Rosenzweig et al., 1997)(Kandel et al., 1997)(Geschwind et al., 1984)(Randy, 1996).
- Abandonan el cuidado de las crías más pronto (Rosenzweig et al., 1997)(Kandel et al., 1997).
- Presentan una mayor actividad (Rosenzweig et al., 1997)(Kandel et al., 1997)(Randy, 1996).
- Son más agresivas (Rosenzweig et al., 1997)(Kandel et al., 1997)(Randy, 1996).
- Cambia la preferencia postural del rabo de las hembras recién nacidas (hacia la derecha) hacia el modelo típicamente masculino, esto es, hacia la izquierda (Wisniewski et al., 1998). Esta preferencia neonatal correlaciona con aquella que mostrarán en la edad adulta durante la conducta de rotación izquierda-derecha (Geschwind et al., 1984), mostrando un mayor número de conductas de rotación

opuestas a la de la madre, y en la misma dirección que la observada en los machos (Geschwind et al., 1984).

- Reduce significativamente la duración de la catalepsia producida por el haloperidol hasta un 50%, comparado con el grupo de ratas ovariectomizadas tratadas con placebo, así como, atenúa las estereotipias orales y de acicalamiento inducidas por la apomorfina. En ratas adultas los efectos van en la misma dirección, aunque son más débiles (Häfner et al., 1993).
- Mejora el aprendizaje y la habilidad espacial en el laberinto de agua de Morris (Geschwind et al., 1984)(McEwen et al., 1997).

La asimetría del córtex frontal puede estar modulando la asimetría nigroestriatal. La diferencia sexual en la dirección preferente de la rotación correlaciona con las diferencias sexuales halladas en el mayor tamaño del córtex y el hipocampo contralateral, la mayor actividad del córtex frontal contralateral, y el menor umbral de autoestimulación (reforzamiento) en el hipotálamo lateral contralateral (Geschwind et al., 1984).

Características conductuales que varían con las fluctuaciones normales de estradiol ocurridas durante el ciclo estral de las ratas hembras son:

- El aumento de las preferencias gustativas por los sabores dulces (azúcar o sacarina) (Geschwind et al., 1984), y el decremento en el umbral olfatorio (O'Neal et al., 1996).
- La conducta de rotación contralateral, o el número de $\frac{1}{4}$ vueltas (porcentaje de línea base), producida tanto por una estimulación eléctrica constante (en las fibras dopaminérgicas ascendentes), como inducida por drogas dopaminérgicas (como las anfetaminas), es significativamente mayor en el día del estro (E) que en el diestro 1 (D1) o en el D2 (diestro 2). El número de $\frac{1}{4}$ vueltas producidas por los machos,

durante 5 días, no muestra diferencias. La ovariectomía en ratas hembras atenúa significativamente el número de vueltas, pero la castración en los machos no afecta su conducta (Robinson et al., 1982)(Roy et al., 1990)(Becker et al., 1990)(Savageau et al., 1981)(Geschwind et al., 1984).

- La conducta exploratoria, la actividad de giro en ruedas de carreras, y conductas consumatorias, como la búsqueda de alimento y la auto-estimulación por electrodos implantados en la sustancia negra, aumentan en el día E (Becker et al., 1990)(Savageau et al., 1981)(O'Neal et al., 1996)(Hampson et al., 1990). La eliminación de estradiol, por la ovariectomía, reduce este patrón de actividad conductual, mientras que el reemplazamiento de estradiol lo mimetiza o restaura (Swerdlow et al., 1997).
- En las pruebas de carreras sobre vigas las ratas cometen menos errores (movimientos con las patas inadecuados) el día del estro que otro día del ciclo estral. La implantación intraestriatal de estradiol en ratas ovariectomizadas produce los mismos efectos a las 4 horas de la administración (Hampson et al., 1990).
- En respuestas condicionadas emocionales el pico de estradiol ha sido asociado a un perjuicio en la adquisición, y facilitación, de la extinción conductual, durante el estro las hembras realizan conductas más "arriesgadas" que en otras fases del ciclo. Posiblemente debido a un incremento del arousal, por la inhibición de la MAO, inducido por el estradiol (O'Neal et al., 1996).
- La potenciación a largo plazo de la memoria es mayor en la tarde del proestro comparado con otros días del ciclo (McEwen et al., 1997).
- Durante el proestro obtienen mejores puntuaciones en pruebas espaciales cuyas claves son globales, y peores en aquellas cuyas claves contextuales son locales, comparado con las puntuaciones obtenidas durante el estro. La orientación espacial

global depende del hipocampo, mientras que la memoria basada en claves contextuales no, por lo que estos efectos correlacionan negativamente con la densidad sináptica en la región CA1 y la potenciación a largo plazo (McEwen et al., 1997).

La administración de estradiol a ratas adultas ovariectomizadas provoca de forma dosis-dependiente los siguientes cambios conductuales, además de los señalados:

- Incrementa el rango de extinción conductual en experimentos de sabores aversivos, tanto en hembras ovariectomizadas como en machos castrados (O'Neal et al., 1996).
- El estradiol protege de la evidente irritabilidad manifestada por las ratas ovariectomizadas no tratadas, pudiendo ser debido a su capacidad para incrementar los receptores serotoninérgicos (O'Neal et al., 1996).
- El estradiol mejora el aprendizaje y la memoria de trabajo en pruebas espaciales (Luine et al., 1994)(Luine et al., 1997)(Luine et al., 1998).
- El tratamiento con estradiol durante un extenso periodo de tiempo, en ratas de avanzada edad, protege o mantiene la memoria de trabajo, tanto cuando el intervalo de retención es breve como cuando es largo (O'Neal et al., 1996).

Los machos muestran en general una mayor destreza visuo-espacial (o espacio-olfativa), aprenden el laberinto más rápidamente y cometen menos errores que las hembras (Haaven et al., 1990), habiendo sido asociado al mayor espesor del córtex derecho (áreas 17, 18a y 39) de los machos (Geschwind et al., 1984), y al papel del hipocampo en el aprendizaje espacial (Williams et al., 1990)(Randy, 1996). En las hembras adultas, el estradiol puede estar aumentando la memoria de trabajo y la potenciación a largo plazo por el aumento en la densidad sináptica de la región CA1, pero, a su vez, esta reestructuración sináptica puede estar perjudicando la orientación espacial global de éstas (McEwen et al., 1997).

Por otra parte, se ha observado que las diferencias sexuales halladas en la asimetría cortical no son significativas a partir de los 400 días de edad (Geschwind et al., 1984), y que en las hembras de avanzada edad el deterioro de la memoria es significativamente mayor que en el macho (O'Neal et al., 1996).

En los primates y muchas otras especies de mamíferos el juego frenético y otras conductas sociales asociadas al juego son sexualmente dimórficas: los machos participan en juegos de persecución a unos ritmos superiores a los observados en las hembras, una mayor proporción del juego de éstos lleva consigo pelea simulada, mediante gestos específicos inician el juego más a menudo que las hembras, y participan con más frecuencia en conductas de amenaza (Rosenzweig et al., 1997).

Las lesiones del córtex prefrontal orbital originan un deterioro en la ejecución de tareas relacionadas con los procesos de aprendizaje espacial. Sin embargo, en la hembra estas lesiones no producen dichos efectos hasta los 15-18 meses de edad, esto es, se aprecian déficits cognitivos, tras la una lesión en el córtex prefrontal, a edades más tempranas en los machos que en las hembras (Kandel et al., 1997)(Berman et al., 1997). En la edad adulta el macho comienza a participar en tareas que requieren dicriminación espacial antes que la hembra, mostrando una capacidad superior que éstas en tareas espaciales (Kandel et al., 1997). Sin embargo, es también en la edad adulta cuando las hembras primates, comparadas con los machos, aprenden más rápidamente y puntúan mejor en pruebas clásicas que reflejan la función del córtex prefrontal, como las pruebas de demora de respuesta y aquellas con un gran componente de memoria de trabajo (Berman et al., 1997), así como en pruebas que reflejan la función de la corteza inferotemporal, como la discriminación de objetos simultáneos (Rosenzweig et al., 1997).

Ha sido asociado el estatus social de los primates machos con la concentración de andrógenos en la edad adulta (Rapkin et al., 1992). Los monos verdes machos dominantes tienen concentraciones de andrógenos, así como de serotonina, significativamente mayores que las de los no dominantes. Cuando éstos se retiran del grupo social la concentración de serotonina disminuye de 7 a 10 hasta cifras características de los machos no dominantes, paralelamente a la disminución de testosterona en sangre. La administración de triptófano (aminoácido precursor de la serotonina) produce aumento de las conductas de afiliación, como acercamiento, coqueteo y reunión sólo en los machos dominantes, aumentando el reposo y la ingestión de alimentos, y disminuyendo la soledad y la vigilia en general. Por otro lado, la administración de agentes farmacológicos utilizados para disminuir las cifras de serotonina origina machos hiperactivos, irritables y agresivos. Los aumentos de la serotonina, sin embargo, disminuyen las tendencias agresivas de los machos dominantes.

El tratamiento prenatal a primates hembra con andrógenos produce cambios en aspectos comportamentales no directamente vinculados con la conducta reproductiva (Rosenzweig et al., 1997)(Kandel et al., 1997)(Randy, 1996)(Cowell et al., 1992)(Allen et al., 1991 (a)):

- Menos conductas imitativas maternas.
- Incrementos significativos de agresividad y de conductas de amenaza.
- Mayor cantidad de iniciación, y participación, al juego frenético, de persecución o violento.
- Mayor habilidad visuo-espacial.
- Participación más temprana del córtex prefrontal en la discriminación de objetos opuestos.

- Menores dificultades en la discriminación derecha-izquierda en imágenes presentadas ante un espejo.

1.5 Efectos emocionales del estradiol

1.5.1 Ciclo menstrual

Una variedad de cambios físicos y emocionales ha sido asociada a las fluctuaciones hormonales durante el ciclo menstrual (Steiner et al., 1992)(Schmidt et al., 1991)(Schmidt et al., 1998)(Van Goozent et al., 1997)(Laessle et al., 1990)(Balada et al., 1993) (Bäckström et al., 1991)(Deijen et al., 1992). La fase luteal tardía y particularmente el inicio del periodo premenstrual en muchas mujeres parece estar asociado con síntomas psicológicos como un incremento de la depresión, ansiedad, irritabilidad o tensión y cambios de humor, y con síntomas físicos como hinchazón y dolor de pecho, dolor abdominal, de cabeza, de espalda y náuseas. Síntomas que desaparecen a los 3 o 4 días del comienzo de la menstruación.

Un estudio al respecto (Van Goozent et al., 1997) pone de manifiesto que las mujeres sin dichas molestias premenstruales muestran niveles significativamente mayores de estradiol en las diferentes fases del ciclo, especialmente en la fase ovulatoria, así como un ratio de estradiol-progesterona significativamente mayor, y un nivel de cortisol significativamente menor, en la fase ovulatoria y en la premenstrual, que las mujeres con dichas molestias. Mientras que los niveles de progesterona, testosterona, androstenediona, sulfato de hydroepiandrosterona (DHEA), la globulina de unión a la hormona sexual (SHBG) y el FTI (índice de testosterona libre) no muestran diferencias significativas entre los dos grupos a través de las diferentes fases del ciclo menstrual.

Con respecto a los factores emocionales en ambos grupos se aprecia un aumento de depresión, apetito, interés en la propia apariencia y tensión en la fase premenstrual, siendo significativo en los dos últimos (interés en la propia apariencia y tensión). Sin embargo, cuando se comparan ambos grupos se observa un descenso en el factor depresión en la fase ovulatoria de las mujeres sin molestias premenstruales, y una mayor necesidad de contacto físico y mayor sensación de fatiga en las 4 fases de aquellas con molestias, así como un mayor interés en su apariencia en las fases ovulatoria y medioluteal.

Ha sido mostrado (Hampson et al., 1990)(Faratian et al., 1984) un incremento del estado emocional positivo (sentimientos de bienestar), y un decremento del estado emocional negativo, durante el incremento de los niveles de estradiol en la fase preovulatoria de mujeres con ciclos menstruales normales. Diferencias significativas durante el aumento de estradiol se encuentran en las subescalas de tensión, depresión, enfado y vigor, la subescala de confusión es marginalmente significativa ($p < 0.052$), mientras que la diferencia en la subescala de fatiga es reducida ($p < 0.069$).

Altos niveles de estrés (ante sucesos interpersonales o relacionados con el trabajo o los estudios) asociados con el estado emocional global, o con la depresión, sólo han sido observados en la fase temprana/media-luteal y en la premenstrual (Laessle et al., 1990). Algunos (Heitkemper et al., 1991) han hallado que la excrección urinaria de adrenalina y noradrenalina, así como la puntuación en ansiedad, bajo condiciones de estrés vs. no-estrés, presenta los niveles más bajos durante la fase folicular y los mayores niveles en la fase luteal y menstrual, con un gradual decline hasta la siguiente fase luteal, sugiriendo variaciones en el arousal psicofisiológico relacionadas con el ciclo ovulatorio. Quizás las mayores diferencias relacionadas con el ciclo deban encontrarse en situaciones de estrés.

El estradiol debe afectar la excitabilidad del cerebro puesto que se ha observado (Bäckström et al., 1991)(Bäckström et al., 1985) un decremento en la frecuencia de ataques epilépticos en la fase folicular, y un incremento de éstos durante el pico preovulatorio de estradiol, en mujeres con epilepsia parcial. En humanos, la administración intravenosa de estradiol incrementa la frecuencia de las descargas epilépticas, y en ratas es posible inducir un foco epiléptico aplicando estradiol directamente en el córtex cerebral (Bäckström et al., 1991).

En mujeres, y primates no humanas, (Baron et al., 1980)(Sherwin, 1988 (a)), la actividad MAO decrece durante el periodo ovulatorio y postovulatorio, en el momento del pico de estradiol. Así, los niveles de serotonina cerebral estarían incrementando como función de los niveles circulantes de estradiol. Los cambios, de rápido incremento y decremento, de la actividad de la MAO durante el ciclo menstrual pueden contribuir, por una parte, a la vulnerabilidad de manifestar ciertos trastornos afectivos (como la depresión), y por otra parte, a determinadas variaciones afectivas dentro del rango de la "normalidad".

El brusco descenso de estradiol antes de la menstruación puede tener importantes consecuencias en determinados trastornos psicopatológicos. Así, desde hace algunas décadas se ha mostrado (Fink et al., 1996) que el 48% de las mujeres ingresadas en los hospitales psiquiátricos lo hacían inmediatamente antes, ó durante, la menstruación. La incidencia del suicidio es mucho mayor durante la fase luteal que durante el resto de las fases del ciclo. Estudios (Häfner et al., 1993)(Fink et al., 1996) realizados con mujeres esquizofrénicas, con ciclos menstruales normales, han mostrado que:1- en un estado agudo de esquizofrenia (donde la sintomatología acumulada es alta) éstas tienden a ser hospitalizadas en las fases perimenstruales del ciclo (premenstrual ó menstrual);2- hay una correlación negativa entre los niveles de estradiol y la intensidad de los síntomas de

esquizofrenia, ya que en las fases donde los niveles de estradiol son altos la intensidad de los síntomas es menor que en las fases donde los niveles de estradiol son bajos.

1.5.2 Síndrome premenstrual

En un subgrupo de mujeres los cambios premenstruales son lo suficientemente severos como para constituir un síndrome, el llamado “síndrome premenstrual” (PMS), el cual ha sido extensamente investigado, habiendo sido propuesto para su inclusión en el DSM-IV como el “trastorno disfórico premenstrual”, el cual incluye: labilidad afectiva (sentirse súbitamente triste, llorosa, irritable o enfadada); ira o irritabilidad persistente; ansiedad notable, tensión o sentimiento de estar “al límite”; humor depresivo notable, sentimiento de desesperanza o ideas de autorreproche; disminución del interés en las actividades habituales; fatigabilidad fácil o pérdida de energía; dificultades para concentrarse; cambio en el apetito; hipersomnio o insomnio; y síntomas físicos (hinchazón de pecho, cefaleas...)(DSM-IV, 1995).

En numerosas ocasiones se ha planteado si los síntomas que constituyen el PMS son meramente una exageración cuantitativa de los cambios cíclicos ocurridos en la mayoría de las mujeres o si el PMS es un síndrome cualitativamente distinto, posiblemente unido a otros trastornos psicológicos como los trastornos afectivos.

Se ha hallado (Rubin et al., 1981) que durante la fase premenstrual se han diagnosticado un mayor número de depresiones mayores. Sin embargo, algunos autores señalan que la disforia comprende predominantemente irritabilidad, tensión y labilidad afectiva, no pudiendo ser clasificada como un subtipo endógeno de depresión mayor. En muchas ocasiones estos síntomas remiten cuando se corrigen las concentraciones hormonales atípicas (Rubin et al., 1981). Por otra parte, la mujer con PMS no muestra

los cambios característicos en el rendimiento cognitivo que usualmente acompañan a la depresión (Steiner et al., 1992).

El cambio de diagnóstico para la descripción del síndrome de tensión premenstrual (PMS), y el trastorno disfórico de la fase tardía luteal (LLPDD) (contemplado en el DSM-III-R), ha dado lugar a numerosas variaciones en el rango de prevalencia. Así, la ocurrencia del PMS en la población general ha sido estimada por ser tan alta como un 90%, 50% o 20% (Steiner et al., 1992). Otros estudios, cuando hacen alusión a la severidad de los síntomas, encuentran que sólo el 3-8% son categorizados como síntomas severos (Steiner et al., 1992).

Se ha puesto de manifiesto (Bäckström et al., 1991) (Hylan et al., 1999) que el grupo de mujeres con PMS tiene puntuaciones de ansiedad-estado y depresión similar al grupo sin PMS en el día 12 del ciclo, mientras que el día 26 las puntuaciones incrementan, siendo en ocasiones comparables a las de los pacientes psiquiátricos (Hylan et al., 1999). Las puntuaciones en ansiedad como rasgo se encontraban dentro de los datos normativos en el grupo con PMS, pero incrementó significativamente en el día 18.

Aunque el PMS puede darse en mujeres sin un historial previo de trastorno psicológico, existe un mayor porcentaje de mujeres con PMS que presentan dicho historial, que de mujeres sin PMS. Lo cual indica que aquellas mujeres con algún trastorno afectivo como la depresión pueden agravar su condición habitual psicológica durante la fase premenstrual. En otros casos se ha observado que el 18% de estudiantes con un síndrome afectivo premenstrual desarrollaron un trastorno depresivo durante los 4 años siguientes, comparado con el 10% de aquellos sin síndrome afectivo premenstrual. Distimia, fobia, trastorno obsesivo-compulsivo, somatización, abuso de droga y alcohol son significativamente más frecuentes en el grupo clínico, mientras que

los episodios de depresión mayor son más comunes en el grupo sin PMS (Bäckström et al., 1991).

La evaluación de los síntomas manifestados durante el ciclo menstrual muestra que los síntomas afectivos positivos (alegría, energía, relajación y simpatía) son más frecuentemente cíclicos que los síntomas afectivos negativos (irritabilidad, depresión, fatiga, tensión y ansiedad), por lo que deberían de ser incluidos en el diagnóstico del PMS (Bäckström et al., 1991). Durante el pico de estradiol preovulatorio, de las mujeres con PMS, no se observan síntomas negativos, es más, es un periodo de bienestar (Bäckström et al., 1991)(Bäckström et al., 1985).

Históricamente la progesterona fue la primera hormona implicada como causa del PMS. Sin embargo recientes investigaciones (Schmidt et al., 1991)(Schmidt et al., 1998) muestran que los síntomas del PMS persisten a pesar del bloqueo de los receptores de progesterona. Mientras que los parches de estradiol han mostrado ser eficaces especialmente en mujeres con PMS severo (Steiner et al., 1992). Actualmente la progesterona ha mostrado ser definitivamente inefectiva (Freeman et al., 1990).

La ocurrencia de los síntomas a pesar de la eliminación de la fase media o tardía luteal (por el bloqueo de la progesterona) en el ciclo menstrual (Schmidt et al., 1998) indica que los síntomas del PMS ocurren independientemente de esta fase, y sugiere que los cambios foliculares o periovulatorios en la secreción de estradiol, y su posterior eliminación, deben de ser críticos para el comienzo de los síntomas. La supresión ovárica y la posterior administración de estradiol y progesterona da lugar a la aparición de los síntomas (1 o 2 semanas después del tratamiento), pudiendo ser debido al bloqueo de los efectos del estradiol por la progesterona.

Por otra parte, varias indicaciones señalan (Schmidt et al., 1998)(Bäckström et al., 1991) que la unidad hipotálamo-pituitaria es más sensitiva a las hormonas ováricas en

la mujer con PMS que en sujetos control, y que concentraciones plasmáticas normales de los esteroides gonadales pueden precipitar un estado emocional negativo sólo en las mujeres susceptibles a ello.

La fuerte correlación entre los síntomas del PMS y las deficiencias del sistema serotoninérgico sugieren que el estradiol pudiera tener un papel modulador en el sistema serotoninérgico, alterando el metabolismo y la actividad, o los receptores, de la serotonina. (Rapkin et al., 1992)(López-Ibor, 1988). En sujetos control se ha hallado un aumento de la concentración de serotonina en la fase luteínica. Las pacientes con PMS no presentaron aumento de la concentración de serotonina en dicha fase, observándose una concentración en sangre entera significativamente menor, respecto de los sujetos del grupo control, durante las fases luteínica media y tardía y la premenstrual del ciclo. En mujeres con PMS la captación plaquetaria de serotonina es menor en la semana previa a la menstruación, existiendo la posibilidad de un déficit premenstrual en el sistema serotoninérgico de mujeres con PMS.

Estudios con agentes farmacológicos (Rapkin et al., 1992)(Klaiber et al., 1996) que liberan serotonina o impiden su recaptación, han demostrado su eficacia para el tratamiento del PMS, produciendo mejorías significativas en los síntomas de depresión, ansiedad, mala concentración, vegetativos y físicos.

La fuerte correlación entre los síntomas del PMS y las deficiencias del sistema serotoninérgico sugieren que el estradiol pudiera tener un papel modulador en el sistema serotoninérgico, alterando el metabolismo y la actividad, o los receptores, de la serotonina.

1.5.3 Depresión y psicosis de inicio en el postparto

El DSM-IV permite aplicar la especificación de inicio en el postparto al episodio depresivo mayor, maníaco o mixto actual (o más reciente) de un trastorno depresivo mayor, trastorno bipolar I o trastorno bipolar II, o a un trastorno psicótico breve (DSM-IV, 1995).

La depresión postparto es un fenómeno transcultural. Los síntomas principales son disforia, labilidad emocional, llanto, ansiedad, insomnio, pérdida de apetito e irritabilidad. Estos síntomas ocurren durante los 10 primeros días después del parto, alcanzando su pico a sus 3 ó 5 días postparto. Este trastorno afecta al 50-70% de las mujeres tras el parto (O'Hara et al., 1991). En un estudio realizado en pacientes con psicosis de inicio en el postparto se encontró que el 69% cursaba con depresión (el 46% con depresión mayor y el 23% con depresión menor) (Dean et al., 1981).

Algunos estudios muestran (O'Hara et al., 1991) que el mejor factor predictivo es el índice de depresión, medido a través del BDI (Beck Depression Inventory) durante el segundo trimestre de pregnancy; aquellas que habían tenido al menos un episodio previo de depresión y las que habían tenido experiencias de depresión premenstrual mostraron un incremento de síntomas después del parto.

La adaptación marital (antes y después del parto), los estresores obstétricos, y variables demográficas como la edad, educación, número de partos anteriores y estatus del paciente clínico y privado, no fueron predictivos de la depresión postparto. Aunque sí lo fueron los acontecimientos estresantes generales a lo largo de la pregnancy (O'Hara et al., 1991).

La depresión postparto correlaciona positivamente con el decremento en los niveles circulantes de estradiol y progesterona, y el aumento de prolactina y de cortisol matutino después del parto (O'Hara et al., 1991)(Heidrich et al., 1994). Así mismo, algunos resultados indican (O'Hara et al., 1991) altos niveles preparto y postparto de

total estriol. Las mujeres con depresión postparto, frente aquellas sin dicha depresión, mostraron niveles significativamente altos de estriol libre en la semana 38 de la gestación y un decremento significativamente mayor (con respecto a la media de los niveles preparto) en el día 1 postparto.

Por otra parte, es conocido (Fink et al., 1996)(Wieck et al., 1991) el efecto protector del estrógeno en la depresión postnatal.

En la mayoría de los trastornos maníacos esquizoafectivos u otro tipo de psicosis de inicio en el postparto, los primeros síntomas ocurren en la primera semana después del parto, cuando se produce una precipitada caída de las concentraciones de estradiol en plasma (Fink et al., 1996).

La psicosis afectiva postnatal está asociada con el descenso precipitado de los niveles de estrógeno, lo cual provocaría una super-sensibilidad en los receptores D2 del estriado (Wieck et al., 1991), y afectaría a la densidad de receptores 5-hidroxitriptamina $2A$ (5-HT $_{2A}$) en el córtex anterior frontal, cíngulo y olfatorio primario y el núcleo accumbens, áreas del cerebro involucradas con el control cognitivo y emocional (Fink et al., 1996).

1.5.4 Menopausia

El cambio endocrino más prominente en la menopausia es un drástico decremento de los niveles circulantes de estradiol habiendo sido asociado a disfunciones en la actividad sexual, pérdida de energía, depresión y dolor de cabeza. (Sands et al., 1995). Los niveles de testosterona pueden decrecer, permanecer invariantes o aumentar, bien por la glándula suprarrenal o bien por la hiperplasia ovárica que se produce algunas veces ante el elevado incremento de hormona luteinizante que acontece durante este periodo.

Se ha hallado que las puntuaciones en depresión son más elevadas en mujeres ovariectomizadas que en aquellas con una histerectomía, encontrándose una relación negativa entre el nivel hormonal y el estado emocional disfórico (Sherwin, 1988 (a)).

La terapia postmenopáusica con estradiol incrementa la sensación de bienestar y energía (Bäckström et al., 1991)(Sands et al., 1995), reduce la disforia, los síntomas de depresión, ansiedad, preocupación, insomnio, irritabilidad (Bäckström et al., 1985)(Sands et al., 1995)(Klaiber et al., 1996)(Korhonen et al., 1996)(Haskell et al., 1997), produciendo, en general, mejoras en la conducta interpersonal, cuidado personal, trabajo, actividades y recreación (Haskell et al., 1997), comparado con mujeres tratadas con placebo. Además, la terapia con estradiol parece beneficiar los trastornos afectivos asociados tanto a la postmenopausia como a la demencia (Gangarl et al., 1991)(Fillit et al., 1986).

En las mujeres postmenopáusicas la terapia de reemplazamiento secuencial de estradiol-progesterona simula las variaciones hormonales ocurridas durante el ciclo menstrual, mientras que el tratamiento con estrógeno sólo es similar al ciclo anovulatorio. La adicción de progesterona durante los últimos días del tratamiento muestra signos emocionales y físicos cíclicos, similares al PMS, mientras que aquellas mujeres que reciben sólo estrógeno no muestran ningún deterioro emocional al finalizar el tratamiento. En mujeres con PMS el pico preovulatorio de estradiol provoca síntomas de bienestar, observándose los mismos resultados en la terapia postmenopáusica con estrógeno, con respecto a las mujeres tratadas con placebo.(Bäckström et al., 1991).

Otros estudios (Klaiber et al., 1997)(Sherwin, 1991) han mostrado que los efectos negativos de la progestina son menores cuando es administrada con altas dosis de estrógeno. Mujeres con menopausia tratadas con altos niveles de estradiol no muestran un efecto negativo emocional cuando, posteriormente, se administra una combinación de

estrógeno y progestina, o este efecto negativo es menor que las mujeres tratadas previamente con bajos niveles de estradiol. Parece ser que el pretratamiento con altos niveles de estradiol protege el impacto negativo de la combinación estrógeno y progestina ó progestina sola.

Los efectos negativos emocionales como resultado de la adicción de progestina al estrógeno parecen estar relacionados con determinadas características pretratamiento como larga duración de la menopausia (Sands et al., 1995)(Klaiber et al., 1996), una edad avanzada (Longcope et al., 1990), bajos niveles de estradiol y testosterona, altos niveles de FSH (Clark et al., 1981)(Amsterdam et al., 1995), baja actividad de la MAO (Bäckström et al., 1991)(Baron et al., 1980)(Klaiber et al., 1996) y un deterioro del estado emocional (Sands et al., 1995)(Amsterdam et al., 1995)(Klaiber et al., 1996).

Se ha observado (Sands et al., 1995)(Klaiber et al., 1996) que las mujeres con una larga duración de la menopausia (76,6 meses), con respecto a las mujeres con una menopausia de corta duración (12,9 meses), tienen:

- Significativamente menos nivel de estradiol antes del tratamiento, pero niveles de estradiol significativamente más elevados durante el tratamiento de reemplazamiento hormonal (estradiol más progestina). Sin embargo, La administración de estrógeno sólo no está asociada con una diferencia significativa en los niveles de estradiol entre ambos grupos.
- Menor actividad de la MAO y, por lo tanto, una peor función adrenérgica y serotoninérgica. En ambos grupos, el estrógeno, sin progestina, incrementa linealmente la actividad de la MAO (cuyo pico ocurre en el día 10) (siendo significativo en el grupo con menopausia de corta duración), este aumento lineal es interrumpido por un decline en la actividad de la MAO cuando se añade progestina al

estrógeno, en el día 25, correlacionando negativamente con la puntuación obtenida en el Hamilton Scale of Depression (HSD) en ese mismo día.

- Una respuesta emocional más disfórica tras la administración de progestina, (medida con el HSD y el Profile of Mood States (POMS)). Sin embargo, ambos grupos muestran mejoras en el estado emocional cuando se administra estrógeno sólo (sin progestina) (Sands et al., 1995)(Klaiber et al., 1996).

En general (Sands et al., 1995)(Luine et al., 1985 (b)), en los sujetos con menopausia y con un útero intacto, la administración de estrógeno sólo, en un primer periodo del tratamiento, y estrógeno más progestinas, en el último periodo del tratamiento produce un sangrado vaginal similar al del ciclo menstrual. En estas mujeres el tratamiento con estrógeno, sin progestina, tiende a mejorar las puntuaciones obtenidas a través del Hamilton Scale of Depression (HSD), Beck Depression Inventory (BDI) y Profile of Mood States (POMS)(medidas a los 10 días del tratamiento), en los factores de fatiga, actividad, confusión, ansiedad, depresión y hostilidad, siendo significativo en los 3 últimos factores. Sin embargo, la adicción de progestina produce, a los 25 días del comienzo del tratamiento, un deterioro en los efectos positivos inducidos por el estradiol, y un efecto significativamente negativo en el factor ansiedad (Klaiber et al., 1996). Produciéndose, pues, cambios cíclicos en el estado emocional de éstas, y siendo significativo sólo en el caso de las mujeres con una menopausia de larga duración.

Por otra parte, aquellos sujetos que mostraron una baja actividad de la MAO pretratamiento presentaron un leve deterioro emocional (mayor puntuación en ansiedad), o una sensibilidad adversa, ante la progestina, mientras que presentaban una fuerte respuesta emocional positiva (menor puntuación en ansiedad) cuando se les administraba estrógeno sólo (sin progestina).

Se ha hallado un rango de eliminación metabólica de estradiol significativamente menor en mujeres de 60 años que en aquellas de 40 (Longcope et al., 1990). Así, aunque el tratamiento con estrógeno puede revertir los efectos emocionales negativos del déficit de estradiol en mujeres con un largo periodo de menopausia, estos hallazgos muestran que los daños producidos por esta carencia (a largo plazo) no son del todo reversibles. Las mujeres con una menopausia de larga duración podrían presentar un decremento funcional de los receptores de estradiol, debido a la falta de estimulación hormonal (el cual es más severo cuanto más largo sea el tiempo en el que existen déficits de estradiol (Clark et al., 1981)(Longcope et al., 1990)), decreciendo el rango de eliminación metabólica de estradiol. Algunos autores (Klaiber et al., 1996) han observado que la progesterona en presencia del estrógeno reduce la densidad de los receptores de estradiol en humanos y en animales. Así, en estas mujeres, la reducción de los receptores de estradiol por la progesterona puede ser suficiente para producir un estado de ánimo negativo. Sin embargo, estas mujeres responden positivamente al tratamiento con estrógeno sin progestina, posiblemente por que la disfunción de sus receptores no incapacita lo suficiente como para responder al aumento de estradiol.

En contraste, las mujeres con una menopausia de corta duración tienen altos niveles pretratamiento de estradiol circulantes, sus receptores no presentan disfunciones y, teóricamente, tienen una alta densidad de receptores de estradiol. Por lo que la adicción de progestina y la subsecuente reducción de la densidad de los receptores de estradiol, asociada a ella, no deben de ser suficiente como para producir un estado emocional adverso.

Por otra parte, el estradiol tiene una acción estimulante en el funcionamiento adrenérgico y serotoninérgico, debido, en parte, a su capacidad para incrementar la densidad de los receptores adrenérgicos y serotoninérgicos en animales y en humanos

(Sherwin, 1991)(Lerea et al., 1989). El estrógeno más la progesterona, por otra parte, parece decrecer la concentración de estos receptores (Jacobson, 1987), por el decremento de los efectos del estradiol en el funcionamiento adrenérgico y serotoninérgico del SNC, afectando adversamente a la emoción. Así mismo, existe una correlación positiva entre la concentración plasmática de estradiol y el porcentaje de triptófano libre en plasma en la mujer menopáusica, así como una correlación negativa entre la puntuación de depresión y los niveles de triptófano libre en plasma (Sherwin, 1988 (a)).

La ansiedad, depresión y hostilidad son los factores emocionales que más negativamente se ven afectados por el tratamiento combinado de estrógeno más progestina. Es interesante que sean estos factores los que se incluyen frecuentemente en la descripción del Síndrome Premenstrual, cuando los niveles de progesterona natural son elevados, siendo la fluoxetina, una droga capaz de aumentar el funcionamiento neuronal serotoninérgico, efectiva en el alivio de estos síntomas (Klaiber et al., 1996).

1.6 Efectos cognitivos del estradiol

1.6.1 Ciclo menstrual

Las influencias del estradiol en las funciones cognitivas, y la asimetría de éstas, pueden ser evaluadas a través de estudios que cuenten con la ventaja de aprovechar las fluctuaciones cíclicas de los estrógenos y la progesterona asociadas al ciclo menstrual. La concentración de esteroides gonadales es baja durante la menstruación, con un incremento de estradiol, hormona luteinizante y hormona estimulante del foliculo durante

la fase folicular. En el día 13-14 del ciclo el estradiol alcanza su pico, existiendo un descenso brusco inmediatamente después y dando lugar a la fase lútea, la cual está caracterizada por altos niveles de estrógeno y progesterona. Finalmente, la fase premenstrual ocurre cuando la progesterona comienza a decrecer, mientras que el estradiol ya ha alcanzado sus niveles más bajos.

Existen diferencias perceptivas consistentes y fiables (Randy, 1996) a lo largo del ciclo menstrual:

Las mujeres periovulatorias, así como las que se encuentran en el comienzo de la gestación, muestran una sensibilidad olfativa intensificada, mientras que las mujeres menstruantes o en fases avanzadas de su embarazo muestran una disminución de la sensibilidades olfativas. Mujeres cuyos ciclos menstruales son irregulares manifiestan una sensibilidad olfativa reducida, comparado con mujeres cuyos ciclos son regulares: un 20% de los sujetos eran completamente insensibles a los olores, aunque no admitían tener un deterioro sensorial.

En los tests de percepción del gusto las mujeres son superiores a los hombres en cuanto a la sensibilidad y en cuanto a la identificación y diferenciación de los sabores, especialmente los amargos, estas diferencias sexuales en la percepción gustativa aparecen después de la pubertad, resultan exageradas durante la gestación y la fase folicular del ciclo menstrual, y disminuyen en parte después de la menopausia (Randy, 1996).

Durante el pico de estradiol del ciclo menstrual, fase preovulatoria, se aprecia una mejora de las habilidades verbales (como un aumento de la memoria verbal a corto plazo), una mayor rapidez y exactitud perceptual, un mejor rendimiento en las habilidades motoras (como una mejoría en las pruebas de exploración táctil, tareas motoras próximas al cuerpo, el Purdue Pegboard, movimientos alternativos rápidos, rapidez y exactitud en pruebas articulatorias verbales, rapidez manual y destrezas

motoras finas), y a una peor puntuación en las habilidades espaciales (como de reconocimiento espacial) y el razonamiento matemático. Un patrón similar ha sido mostrado durante la fase medio-luteal (altos niveles de estrógeno y progesterona), y el patrón opuesto se observa durante la menstruación (bajos niveles de ambas hormonas) (Sanders et al., 1997)(Desmond et al., 1997)(Ross et al., 1998)(Hampson et al., 1990)(Janowsky et al., 1994)(McEwen et al., 1997).

Durante el periodo preovulatorio se ha observado una mejora en el rendimiento de las pruebas automatizadas (como mayor velocidad en la lectura de los colores, rapidez en la respuesta y mejor cálculo aritmético mental), y un deterioro en las de reestructuración-perceptiva (como el test de figuras enmascaradas y la discriminación de patrones), observándose el patrón opuesto durante la fase postovulatoria (Broverman et al., 1981). Estos resultados son contradictorios con otros estudios (Gordon et al., 1993) en los que la relación entre fase del ciclo y prueba cognitiva es inversa.

El prepulso de inhibición (PPI) es la normal reducción en la amplitud del susto que ocurre cuando un estímulo alarmante es precedido a los 30-500ms por un débil pre-estímulo, sirviendo como una “puerta” de acceso selectivo a información sensorial y cognitiva. En la mujer el PPI es significativamente reducido en la fase luteal vs. folicular del ciclo menstrual. Esta reducción es más notable durante el periodo correspondiente a la elevación medio-luteal de estrógeno y progesterona (Swerdlow et al., 1997). A este respecto el hombre exhibe un PPI mayor que la mujer, mientras que en los pacientes con esquizofrenia el PPI es significativamente reducido comparado con los pacientes control (sin esquizofrenia).

La medida a través de un priming visuoespacial, con respuesta motora, muestra que en la fase folicular la mujer tiene significativamente más respuesta de inhibición que

de facilitación, mientras que en la fase luteal los sujetos mostraron la misma cantidad de respuestas de facilitación que de inhibición (Swerdlow et al., 1997).

Ambas medidas, PPI y priming visuoespacial, reflejan un patrón de procesamiento de la información y conductual favoreciendo la respuesta de inhibición sensorio-motora en la fase folicular pero no en la luteal.

En una prueba de decisión léxica (hemisferio izquierdo dominante) presentada mediante taquitoscopio no se observaron variaciones ni en la exactitud ni en la rapidez de la respuesta a través del ciclo menstrual, sin embargo, sí se apreciaron cambios en el criterio de respuesta. El mayor criterio de respuesta fue asociado al hemisferio derecho, comparado con el izquierdo, durante la fase folicular y luteal, pero este patrón fue reemplazado por el hemisferio izquierdo en el resto de las fases (Wisniewski et al., 1998). En la prueba de decisión facial (hemisferio derecho dominante) una fase de interacción hemisférica fue observada durante la fase premenstrual, el hemisferio izquierdo exhibió un tiempo de respuesta más rápido; mientras que el hemisferio derecho fue más rápido (el patrón típico) durante el resto de las fases del ciclo (Wisniewski et al., 1998).

Asimetrías corticales fueron medidas a través de una prueba de identificación de objetos (la cual no elicitaba un patrón de asimetría particular) observándose una mejora en el procesamiento del hemisferio izquierdo durante la fase medio-luteal, mientras que ambos hemisferios participaron equitativamente durante el resto del ciclo (Wisniewski et al., 1998).

Estudios (Hampson et al., 1990) (Forget et al., 1994) mediante la prueba de escucha dicótica con palabras muestran un incremento de la asimetría durante la fase ovulatoria (altos niveles de estradiol), comparado con la fase menstrual, debido a un decremento en las puntuaciones del oído izquierdo, y a un leve incremento de las

puntuaciones del oído derecho. Los autores postulan (Hampson et al., 1990) que el hemisferio derecho muestra una relativa supresión durante la fase preovulatoria, dado el decremento observado durante esta fase en la habilidad espacial y dada la relación existente entre el procesamiento visuoespacial y la actividad del hemisferio derecho.

Sin embargo, el reducido número de estudios que hacen referencia a los efectos cognitivos del estradiol durante el ciclo menstrual normal de la mujer y los diferentes, y en ocasiones no fiables, métodos de evaluación hormonal, hacen que en general estos estudios sean poco consistentes y en ocasiones contradictorios. Es más, algunos autores no han hallado ninguna relación entre el rendimiento en determinadas pruebas neuropsicológicas, verbales y espaciales, y las distintas fases del ciclo menstrual (Gordon et al., 1993).

En todo caso, las variaciones cognitivas y motoras descritas a través del ciclo menstrual son de pequeña magnitud, en términos de medidas absolutas, por lo que para la mayoría de las mujeres pueden pasar desapercibidas a lo largo de su vida. Varios estudios no han podido mostrar cambios significativos en el rendimiento académico o intelectual global a través del ciclo menstrual (Asso, 1985), sugiriendo que las variaciones cíclicas en la eficiencia física o mental debe de ser insuficiente en la mayoría de las mujeres para interferir con la actividad normal en un grado significativo. Este hecho debe de ser particularmente cierto para pruebas complejas que requieren un determinado número de habilidades diferentes que pueden ser diferencialmente aceptadas por las hormonas, o por el ensayo o la práctica de dichas pruebas. Las variaciones transitorias del estradiol dentro del rango fisiológico normal pueden ser, así, suficientes para ejercer pequeños pero consistentes efectos en la conducta humana, presumiblemente a través de interacciones complejas con el sustrato neuronal.

1.6.2 Menopausia

La posible asociación entre los reducidos niveles de estradiol en la menopausia y el deterioro de determinados aspectos cognitivos ha sido sugerida por el hecho de que los niveles de estrógeno se reducen 1/5 del nivel premenopáusico, habiéndose hallado que el 75% de las mujeres manifiestan problemas de memoria con la menopausia (Desmond et al., 1997); también la demencia senil del tipo Alzheimer, la cual está caracterizada por el comienzo de un deterioro en la memoria, ocurre en las mujeres durante los años postmenopáusicos exclusivamente, en un rango de 2:1 frente a los hombres (O'Neal et al., 1996), existiendo un riesgo de demencia 2,7 veces mayor en la mujer que en el hombre (Aronson et al., 1990).

Algunos autores han postulado que la deficiencia de estrógeno a largo plazo puede dar lugar a un decline cognitivo significativo, y/o al desarrollo de demencias en algunas mujeres (Haskell et al., 1997)(Polo-Kantola et al., 1998). Así, la menopausia está asociada con cambios en las funciones cognitivas, especialmente con un detrimento de la memoria, como el recuerdo inmediato y a largo plazo en la prueba de pares asociados de Wechsler (Phillips et al., 1992), y la atención y la orientación (Sands et al., 1995)(Carlson et al., 1998)(Haskell et al., 1997)(Fillit et al., 1986). Siendo estos efectos aparentemente independientes de las puntuaciones en depresión y ansiedad.

Un historial clínico de uso de estrógeno reduce el riesgo de padecer Alzheimer (5,8%), y sus secuelas cognitivas, frente al no uso de estrógeno (16'3%). Parece haber una relación dosis-dependiente entre el uso de estrógeno y el riesgo a padecer el síndrome de Alzheimer, un mayor tiempo de reemplazamiento de estrógeno (ninguno vs. un año vs. más de un año) reduce significativamente este riesgo (Morten et al., 1995).

Se ha hallado que la mujer con menopausia que recibe estrógeno mejora significativamente en:

- El recuerdo inmediato y aplazado (30 minutos) (Desmond et al., 1997)(Phillips et al., 1992)(Sherwin et al., 1988 (b)), mejorando la memoria explícita, particularmente el recuerdo verbal, y la memoria no declarativa (Carlson et al., 1998), comparado con las mujeres que no recibieron dicho tratamiento.
- La aptitud verbal, el tiempo de reacción, la atención, la concentración, la rapidez en el procesamiento de la información, el razonamiento abstracto, el rendimiento en el trabajo y el aprendizaje de información verbal nueva (Phillips et al., 1992)(Carlson et al., 1998)(Haskell et al., 1997)(Sherwin et al., 1988 (b)).
- La prueba de memoria de dígitos de Wechsler (Sands et al., 1995)(Carlson et al., 1998)(Haskell et al., 1997). La repetición hacia adelante, la cual requiere memoria a corto plazo y atención, parece depender del lóbulo parietal izquierdo y del córtex frontal anterior dorso-lateral (estando vinculado con la neurotransmisión de la noradrenalina), respectivamente. La repetición en orden inverso, la cual requiere memoria de trabajo así como memoria a largo plazo y atención, parece involucrar más funciones hipocampales.
- La escala Hasegawa Dementia Scale (HDS), la cual incluye ítems de orientación, registración, atención, cálculo, recuerdo y fluidez verbal, y el New Screening Test for Dementia (NS), el cual incluye ítems de memoria, orientación, conocimiento general, juicio y cálculo, en mujeres con síndrome de Alzheimer (Haskell et al., 1997)(Aronson et al., 1990)(Schneider et al., 1996)(Fillit et al., 1986).
- En la escala cognitiva de Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS), la cual evalúa memoria, lenguaje, orientación y praxis; en la CIBI (Clinician's Interview Based Impression of change); y en la CIC (Caregiver's Impression of Change); en

mujeres con Alzheimer. La magnitud del cambio hacia la mejoría en la la escala cognitiva ADAS cuando se administró tacrine (inhibidor de la degradación de acetilcolina o de la acetilcolinesterasa) más estrógeno, comparado con el grupo placebo y con la línea base después de 30 semanas, fue el doble del que se halla cuando se administra tacrine sólo (Schneider et al., 1996).

Se ha hallado (Yaffe et al., 1998) un rendimiento significativamente peor en la prueba Digit Symbol del WAIS-R, la cual evalúa la atención, rendimiento psicomotor y organización perceptual, y en la velocidad de operaciones mentales, atención, exploración y habilidad secuencial visual y flexibilidad mental en mujeres con cuartiles de estrona altos. Hay dos formas de estrona, la estrona C-2 hidroxilada que puede inhibir competitivamente al estradiol, y la estrona C-16 hidroxilada con una actividad agonista al estradiol. Es posible que la peor puntuación cognitiva esté asociada con un elevado nivel de estrona si el ratio de actividad antagonista/agonista es alto.

1.7 Objetivos e hipótesis de trabajo

El objetivo último de esta investigación es el de realizar una amplia evaluación de los efectos que determinados niveles de hormonas gonadales, así como el estradiol y la testosterona, pudieran tener sobre la funcionalidad del sistema nervioso central (SNC) del adulto. Mi objetivo es el de medir los niveles hormonales gonadales en saliva, evaluados mediante radioinmunología con kits (I^{125}) de estradiol 17- β , testosterona y cortisol, de hombres y mujeres después del periodo de la pubertad, momento en el que la secreción hormonal ya está establecida dentro del rango normal del adulto. Evaluando la posible correlación existente entre estos niveles y determinadas medidas fisiológicas, emocionales y cognitivas.

Algunas de las necesidades de la comunidad científica que han supuesto el objetivo fundamental de esta investigación son:

-El aporte teórico-experimental que supone a una reciente línea de investigación, llevada a cabo por un equipo del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, el cual ha mostrado la existencia de una correlación significativa entre las modificaciones estructurales neuro-gliales y los niveles plasmáticos de 17- β estradiol, tanto en estructuras hipotalámicas como extra-hipotalámicas. Quedando aún por determinar, sin embargo, el significado funcional que tales cambios pueden producir en parámetros no directamente implicados con la reproducción, tales como el sistema perceptivo, el estado de ánimo y ciertas habilidades cognitivas.

Existe evidencia de que el cerebro infantil se desarrolla a lo largo de los primeros años de vida mediante numerosas modificaciones estructurales neuronales, a través de un

continuo proceso de formación. La idea clásica es que esta adaptación morfológica neuronal, a las demandas externas del niño, tiene su fin al comienzo de la adolescencia, momento a partir del cual la supervivencia neuronal dependería más de las estrategias cognitivas utilizadas por el adulto que de procesos fisiológicos en desarrollo. Una reciente, y bajo mi punto de vista, interesante, línea de investigación ha comprobado que los contactos sinápticos (o redes neuronales) del adulto, más que ser fijos, pueden estar en un continuo proceso de extensión y retracción en respuesta a las condiciones fisiológicas cambiantes, como las variaciones de los niveles de las hormonas gonadales. Este hecho implicaría un nuevo concepto en el desarrollo y la adaptabilidad del SNC a lo largo de la ontogénesis, abriendo la posibilidad de nuevas vías de intervención terapéuticas, a través de la administración de determinados compuestos químicos que garanticen la supervivencia neuronal en patologías degenerativas del SNC del adulto.

- El desarrollo metodológico que supone la evaluación radioinmune de ciertos marcadores (I^{125}) cuya sensibilidad es capaz de detectar valores tan reducidos como el de la concentración hormonal en saliva, pero cuyas curvas de calibración no habían sido adaptadas en España antes de esta investigación, o los estudios al respecto eran muy escasos, al menos para el estradiol y la testosterona, lo cual aporta un novedoso y práctico uso, en España, de uno de los equipos tecnológicos internacionales más eficaces con curvas de calibración adaptadas para saliva.

-La indudable aportación clínica que supone a la reciente implantación, en nuestro país, del uso del estrógeno como terapia ante ciertos desórdenes emocionales producidos en determinados periodos del ciclo vital, como en la menopausia, así como ante la pérdida de determinadas capacidades cognitivas, en casos como el Alzheimer, habiendo mostrado óptimos y prometedores resultados.

Dos de las hipótesis generales en las que baso esta investigación son:

- Los niveles de 17- β estradiol a los que es sometido un niño durante el periodo perinatal, esto es, el periodo crítico de desarrollo del SNC, determinan tanto el patrón de maduración como el de conexiones sinápticas de ciertas estructuras sexualmente dimórficas, determinando, así, el grado en que un sujeto tenderá a especializarse en unas habilidades cognitivas, en detrimento de otras, en la edad adulta. Y, pudiendo predisponer, al mismo tiempo, a la adquisición de un patrón emocional caracterizado por un estilo cognitivo depresógeno ó no.

- Debe existir una correlación entre las modificaciones estructurales neuro-gliales, bajo la rápida y reversible acción del estradiol, durante el ciclo ovárico, y variaciones funcionales, tanto en cuanto a la actividad fisiológica de ciertas regiones del SNC, como en cuanto a la manifestación emocional y cognitiva del sujeto. Siendo estas diferencias significativas en el día 13 del ciclo ovárico (pico del estradiol) con respecto al resto de los días del ciclo.

Numerosos estudios indican que los efectos organizacionales del estradiol causan diferencias morfológicas sexuales que conducirían a diferencias conductuales, emocionales y cognitivas desde una edad muy temprana hasta un periodo avanzado de la ontogenia (Reinisch, 1991)(Wisniewski et al., 1998)(Jacklin et al., 1988)(Jacklin et al., 1984)(Jacklin et al., 1994). Si el elevado nivel de estradiol perinatal en los niños induce una maduración más precoz de ambos hemisferios, y de las fibras de asociación interhemisféricas, que en el caso de las niñas, se esperaría encontrar:

- Una mayor asimetría de las funciones cognitivas en el grupo de los hombres, comparado con el grupo de las mujeres (cuando su nivel de estradiol no es elevado) manifestada a través del taquitoscopio, la prueba de escucha dicótica y la prueba de

“codificación semántica en la MLP” con interferencia en uno de los hemisferios visuales.

- Un tiempo de reacción menor en el grupo de los hombres que en el grupo de las mujeres, en la prueba de escucha dicótica con palabras emocionales.

Si los hombres son más asimétricos que las mujeres, a favor del HD, en el procesamiento emocional, y, si ciertas estructuras del sistema límbico, como la amígdala, maduran más precozmente en los hombres que en las mujeres por el efecto del estradiol perinatal (Arimatsu et al., 1986)(Caviness et al., 1996)(Rajapakse et al., 1996), se esperaría encontrar:

- Un mayor número de atribuciones negativas, y un menor número de atribuciones neutras, a los estímulos visuales presentados (tanto faciales como semánticos), en el caso de los hombres con respecto a las mujeres.
- Un tiempo de reacción menor en el grupo de los hombres, que en el de las mujeres, cuando realizan atribuciones (negativas, positivas o neutras) a los estímulos faciales, y cuando realizan atribuciones emocionales negativas a los estímulos semánticos.
- Un número mayor de atribuciones emocionales negativas y menor de atribuciones emocionales positivas a los estímulos presentados con una interferencia en el grupo hombre que en el grupo mujer.
- Un tiempo de reacción menor en el grupo hombre, que en el grupo mujer, cuando realizan atribuciones emocionales (positivas, negativas o neutras) a estímulos faciales y semánticos con una interferencia semántica y facial, respectivamente.
- Un número mayor de atribuciones emocionales, a los estímulos semánticos y faciales, de igual valencia (positiva, negativa o neutra) a la que presenta la interferencia, facial

o semántica, respectivamente, en el caso de las mujeres que en el de los hombres, viéndose éstos menos afectados por la interferencia.

- Un tiempo de reacción menor en el grupo hombre, que en el grupo mujer cuando realizan atribuciones emocionales a los estímulos faciales y semánticos de diferente valencia a la que presenta la interferencia.
- Un mayor acceso a los adjetivos negativos de la MLP, y un menor acceso a los positivos y a los sustantivos, en el caso de los hombres que en el de las mujeres.
- Una mayor asimetría en el grupo de los hombres que en el grupo de las mujeres, evaluado a través de la prueba de escucha dicótica, a favor del oído derecho cuando los adjetivos presentados son positivos, y a favor del oído izquierdo cuando los adjetivos presentados son negativos.
- Un tiempo de reacción menor en el grupo de los hombres que en el grupo de las mujeres en la prueba de escucha dicótica cuando los adjetivos presentados son negativos.

Si el desarrollo del HD es más precoz en los hombres, que en las mujeres, y éstos tienen una mayor especialización en tareas relacionadas con este hemisferio, y si en las mujeres el periodo de maduración del SNC es más prolongado, que en los hombres, lo que facilita la adquisición de un código simbólico que implique a ambos hemisferios (Kandel et al., 1997)(Randy, 1996)(Wisniewski et al., 1998)(Braun et al., 1994)(Turner et al., 1994)(David et al., 1990)(Harrynson et al., 1990), se esperaría encontrar:

- Un incremento en la memoria icónica de las de letras percibidas en la prueba de escucha dicótica en el grupo de los hombres que en el de las mujeres
- Una mejor puntuación en el Test de Interpretación Selectiva de Datos (TISD) en el grupo de las mujeres que en el de los hombres.

- Una mejor puntuación en el Test de Aptitudes Diferenciales (DAT)-Razonamiento Verbal, y una peor puntuación en el DAT-Relaciones espaciales en el grupo de las mujeres que en el de los hombres.
- Una peor puntuación en la evaluación de la rapidez perceptiva de situaciones espaciales (SIT-1) en el grupo de las mujeres que en el grupo de los hombres.

Más novedosa resulta la investigación que hace referencia a las diferencias cognitivas, emocionales y fisiológicas halladas durante el pico de estradiol del ciclo menstrual con respecto a otro momento del ciclo en el que las concentraciones son bajas. Puesto que en ocasiones ha sido observado que durante este pico de estradiol suceden cambios similares, y reversibles, semejantes a los hallados durante la oleada de estradiol perinatal en las ratas macho, y puesto que es durante el periodo de la ovulación donde se encuentran mayores similitudes entre el cerebro de ambos sexos (García-Segura et al., 1991)(García-Segura et al., 1988)(Pérez et al., 1993 (a)), se esperaría encontrar que las diferencias antes halladas entre el grupo de los hombres y el de las mujeres se dieran entre las mujeres con bajo nivel de estradiol y las mujeres con elevado nivel de estradiol, siendo las puntuaciones de éstas semejantes a las de los hombres.

- Una mayor asimetría de las funciones cognitivas en el grupo de las mujeres E, comparado con el grupo de las mujeres (cuando su nivel de estradiol no es elevado) manifestada a través del taquitoscopio, la prueba de escucha dicótica y la prueba de “codificación semántica en la MLP” con interferencia en uno de los hemisferios visuales.
- Un tiempo de reacción menor en el grupo de las mujeres E que en el grupo de las mujeres, en la prueba de escucha dicótica con palabras emocionales.

Dada la relación existente entre el estradiol y algunas de las estructuras y de los mecanismos biomoleculares implicados en el estado de ánimo (Klaiber et al., 1996)(279(Saletu et al., 1996), se esperaría encontrar:

- Un mayor número de atribuciones negativas, y un menor número de atribuciones positivas, a los estímulos visuales presentados (tanto faciales como semánticos), en el caso de las mujeres E con respecto a las mujeres.
- Un tiempo de reacción menor en el grupo de las mujeres E, que en el de las mujeres, cuando realizan atribuciones (negativas, positivas o neutras) a los estímulos faciales, y cuando realizan atribuciones emocionales negativas a los estímulos semánticos.
- Un número mayor de atribuciones emocionales negativas y menor de atribuciones emocionales positivas a los estímulos presentados con una interferencia en el grupo mujer E que en el grupo mujer
- Un tiempo de reacción menor en el grupo de las mujeres E, que en el grupo de las mujeres cuando realizan atribuciones emocionales (positivas, negativas o neutras) a estímulos faciales y semánticos con una interferencia semántica y facial, respectivamente.
- Un número mayor de atribuciones emocionales, a los estímulos semánticos y faciales, de igual valencia (positiva, negativa o neutra) a la que presenta la interferencia, facial o semántica, respectivamente, en el caso de las mujeres que en el de las mujeres E, viéndose éstas menos afectadas por la interferencia.
- Un tiempo de reacción menor en el grupo de las mujeres E, que en el grupo de las mujeres cuando realizan atribuciones emocionales a los estímulos faciales y semánticos de diferente valencia a la que presenta la interferencia.
- Un mayor acceso a los adjetivos negativos de la MLP en el caso de las mujeres E que en el de las mujeres.

- Una mayor asimetría en el grupo de las mujeres E que en el grupo de las mujeres, evaluado a través de la prueba de escucha dicótica, a favor del oído derecho cuando los adjetivos presentados son positivos, y a favor del oído izquierdo cuando los adjetivos presentados son negativos.
- Un tiempo de reacción menor en el grupo de las mujeres E que en el grupo de las mujeres en la prueba de escucha dicótica cuando los adjetivos presentados son negativos.
- Una puntuación mayor en el cuestionario de depresión de Beck, y en los items de ansiedad, en el grupo de las mujeres cuando su nivel de estradiol es bajo comparado con el momento en el que su nivel de estradiol es alto.
- Un aumento de cortisol en el grupo de las mujeres cuando su nivel de estradiol es alto comparado con el momento en el que su nivel de estradiol es bajo.

Puesto que el estradiol parece afectar la plasticidad sináptica del hipocampo de forma dosis-dependiente durante el ciclo estral de la rata, siendo sus efectos reversibles (Frankfurt et al., 1990)(Gould et al., 1990)(Schumacher et al., 1989)(Fernández-Tresguerres, 1989)(Desmond et al., 1997)(Forget et al., 1994)(McEwen et al., 1997), y dada la relación existente entre el incremento de los niveles de estradiol y el incremento de la actividad del córtex prefrontal (Berman et al., 1997), así como del arousal (Schneider et al., 1996)(Gibbs et al., 1996)(Packard et al., 1996) se esperaría encontrar:

- Un mayor número de palabras recordadas en la prueba de MCP en el grupo de las mujeres cuando tienen elevado nivel de estradiol, comparado con el momento en el que su nivel de estradiol es bajo.
- Un incremento en la memoria icónica de las letras percibidas en la prueba del taquitoscopio en el grupo de las mujeres E que en el de las mujeres

- Una mejor puntuación en el Test de Interpretación Selectiva de Datos (TISD) en el grupo de las mujeres E que en el de las mujeres.
- Una mejor puntuación en el Test de Aptitudes Diferenciales (DAT)-Razonamiento Verbal y Relaciones espaciales en el grupo de las mujeres E que en el de las mujeres.
- Una mejor puntuación en la evaluación de la rapidez perceptiva de situaciones espaciales (SIT-1) en el grupo de las mujeres E que en el grupo de las mujeres.

Así mismo, cuando los niveles de estradiol aumentan en el grupo de las mujeres se esperaría encontrar que las diferencias antes mencionadas entre el grupo de los hombres y el de las mujeres con bajo nivel de estradiol no fueran significativas cuando éstas tuvieran elevados niveles de estradiol, excepto:

- En la prueba de MCP se esperaría encontrar un mayor número de palabras recordadas en el grupo mujer E comparado con el grupo hombre.
- En el Test de Aptitudes Diferenciales (DAT)-Razonamiento Verbal donde se esperaría encontrar una mejor puntuación en el grupo mujer E que en el grupo hombre.

De igual manera, sería posible que existiera alguna relación entre el elevado nivel de testosterona hallado en el grupo de los hombres y determinadas pruebas emocionales y cognitivas, por la conversión de testosterona a estradiol en el SNC. Así, se esperaría encontrar entre los sujetos cuyo nivel de testosterona es superior a la media intragrupal (grupo hombre T) y aquellos cuyo nivel de testosterona es inferior a la media intragrupal (grupo hombre):

- Una mayor asimetría en el grupo hombre T a favor del HI en el procesamiento de los estímulos verbales, en general, y a favor del HD en el procesamiento de los estímulos emocionales negativos, comparado con el grupo hombre.
- Un menor número de atribuciones emocionales neutras y un mayor número de atribuciones negativas, con un tiempo de reacción menor en realizar estas últimas, en el grupo hombre T que en el grupo hombre.
- Un número mayor de palabras recordadas de la MCP en el grupo hombre T que en el grupo hombre.
- Una mayor puntuación en las pruebas espaciales DAT-SR y SIT-1 en el grupo hombre T que en el grupo hombre.
- Una peor puntuación en la prueba DAT-VR en el grupo hombre T que en el grupo hombre.
- Una peor puntuación en la prueba TISD en el grupo hombre T que en el grupo hombre.
- Una mayor concentración de cortisol en el grupo hombre T que en el grupo hombre.

2. Método

2.1 Sujetos

La muestra fue extraída al azar del instituto Satafi de Getafe, con la colaboración de uno de los profesores del Centro, quien repartió entre los alumnos de bachiller un cuestionario en el que se solicitaba: la participación voluntaria de los alumnos en el experimento, el nombre, edad y sexo de los participantes y, en el caso de las mujeres, el día de la menstruación en el que se encontraban, y el uso ó no de anticonceptivos orales.

Si eres chica, indica con una X el día del ciclo menstrual en el que te encuentras, siendo la primera casilla en negrita (nº 1) el primer día que comenzaste la última menstruación.

2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Todos los alumnos tenían (o iban a cumplir en el transcurso de aquel año) 17 o 18 años, el total de la muestra fue en un principio de 50 hombres y 50 mujeres, ninguna de las cuales estaban tomando, o habían tomado durante los últimos 3 meses, anticonceptivos orales. Del total de los alumnos que realizaron las pruebas fueron excluidos posteriormente aquellos/as que eran zurdos/as y aquellas, en el grupo de las mujeres, que, una vez analizados los niveles de estradiol en saliva, no llegaron a obtener los elevados niveles de estradiol que corresponde al día 13 después de la última menstruación, esto es, al primer día de ovulación. De esta forma, la muestra resultante fue de 45 hombres y 41 mujeres.

2.2 Material

Todos los programas se desarrollaron para un ordenador personal tipo PC. El sistema operativo en el cual se ejecutaban dichos programa fue Windows 95. La

herramientas empleadas para implementar el software fue el compilador Borland C++

4.5. Los programas se codificaron en lenguaje C++, para el control preciso de tiempos se utilizó la librería de interfaz de control multimedia (MCI).

2.2.1 MCP (Memoria Corto Plazo)

La prueba se realizó mediante un programa software diseñado específicamente para esta investigación.

El programa constaba de 4 series de 8 palabras cada una. Cada serie estaba compuesta por 4 adjetivos y 4 sustantivos. Los adjetivos fueron extraídos de la Lista de Adjetivos de Depresión (DACL) de Bernard Lubin, forma G (Lubin, 1967).

Los alumnos valoraron dichos adjetivos como positivos, negativos o neutros mediante una prueba de lápiz y papel, siguiendo el procedimiento que será posteriormente comentado.

Cada serie constaba de 2 adjetivos valorados por ellos mismos como positivos, 2 valorados como negativos y 4 sustantivos. Todas las palabras de una misma serie tenían el mismo número de sílabas.

Las palabras aparecían en un hemicampo u otro de la pantalla siendo su distribución debida al azar, de tal forma que siempre aparecieran un adjetivo positivo, uno negativo y dos sustantivos en un hemicampo y en otro. El tiempo de exposición de la palabra era de 400ms. en las cuatro series, y el tiempo de intervalo entre estímulos de 300, 400, 500 y 600ms. para la primera, segunda, tercera y cuarta serie respectivamente.

1ª Serie:

Intervalo entre EE: 300ms.

	Bonito
Coleta	
Hundido	
	Sábana
	Agotado
Contento	
Farola	
	Armario

2ª Serie:

Intervalo entre EE: 400ms.

Triste	
Bello	
	Pala
	Silla
Trapo	
	Torpe
	Feliz
Tela	

3ª Serie:

Intervalo entre EE: 500ms.

	Optimista
Furgoneta	
	Oprimido
Lavadora	
Entusiasta	
	Bolígrafo
Enfadado	
	Cenicero

4ª Serie:

Intervalo entre EE: 600ms.

	Jovial
Horrible	
Alegre	
	Butaca
	Molesto
Radiador	
	Moneda
Aleta	

Tiempo de exposición de cada estímulo: 400ms

2.2.2 REGISTRO SENSORIAL Y ACCESO A MLP (Memoria a Largo Plazo)

Esta prueba consiste en la presentación en la pantalla del ordenador de 6 sílabas durante 150ms.. El sujeto ha de mirar a través de una careta de cartulina con dos círculos (uno para cada ojo), de tal forma que su campo visual queda restringido a la mitad izquierda, o derecha de la pantalla, según sea el ojo que cierre.

Se trata de medir la respuesta icónica del sujeto, este tipo de memoria refleja la actividad de los retenes sensoriales, es decir, la continuación de la actividad neural sensorial. En otros experimentos semejantes a éste (Sebastián, 1991) se ha comprobado que el desvanecimiento del icon se produce a partir de los 250ms., a los 100ms. de exposición el sujeto informa correctamente de 4 letras, pero dispone de 9,1 letras.

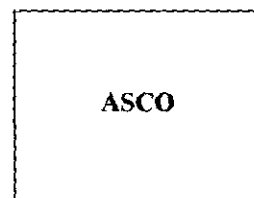
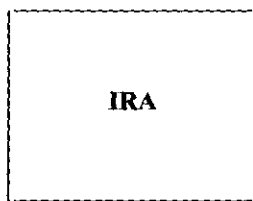
Tres sílabas aparecen en la parte izquierda de la pantalla y tres en la parte derecha. Cada una de ellas hace referencia al comienzo de dos de las palabras (del mismo número de sílabas), presentadas en la prueba anterior (MCP), de tal forma que el sujeto puede acceder a cuatro adjetivos valorados por ellos mismos como positivos, cuatro adjetivos valorados como negativos o cuatro sustantivos.

OP (OPTIMISTA / OPRIMIDO)*	CO (CONTENTO / COLETA)*
TR (TRISTE / TRAPO)*	MO (MONEDA / MOLESTO)*
AL (ALEGRE / ALETA)*	EN (ENTUSIASTA / ENFADADO)*

* Palabras de la MCP a las que el sujeto puede acceder

2.2.3 ATRIBUCIÓN EMOCIONAL A ESTÍMULOS SEMÁNTICOS

Consta de un programa en el que aparecen 6 palabras que hacen referencia a un estado emocional, extraídas del Cuaderno de Prácticas de Motivación y Emoción de Fernández-Abascal y colaboradores (Fernández-Abascal et al., 1997). Cada palabra aparece centrada en la pantalla durante 300ms.. La aparición del estímulo fue controlado por el experimentador desde el teclado del ordenador. El diseño del programa comprende además, un contador interno de los milisegundos transcurridos desde la aparición del estímulo hasta la respuesta del sujeto, siendo éste controlado, también, a través del teclado.



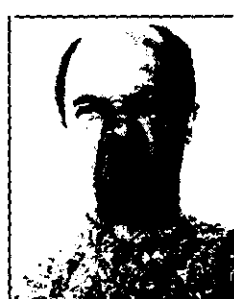
2.2.4 ATRIBUCIÓN EMOCIONAL A ESTIMULOS FACIALES

A través del escáner se obtuvieron las imágenes necesarias para el diseño del programa. Se trataba de 6 expresiones faciales recogidas del Cuaderno de Prácticas de Motivación y Emoción de Fernández-Abascal y colaboradores (Fernández-Abascal et al., 1997), que, según los autores del mismo, hacen referencia a los conceptos semánticos emocionales anteriores.

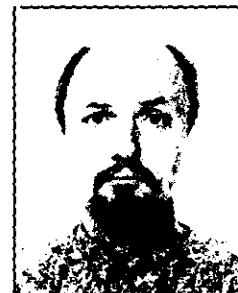
Las caras fueron presentadas sucesivamente en la pantalla del ordenador durante 300ms. cada una. Tanto la presentación de los estímulos como el comienzo y el final del contador interno, que indicaba los milisegundos transcurridos entre estímulo-respuesta, fueron controlados desde el teclado del ordenador.



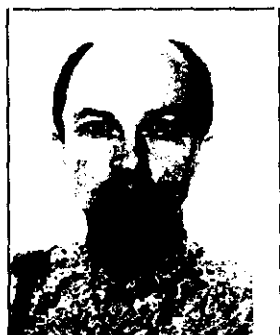
(Miedo)*



(Asco)*



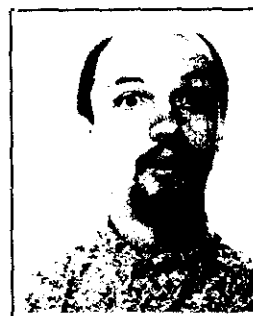
(Tristeza)*



(Ira)*



(Felicidad)*



(Sorpresa)*

* Conceptos semánticos a los que hacen referencia

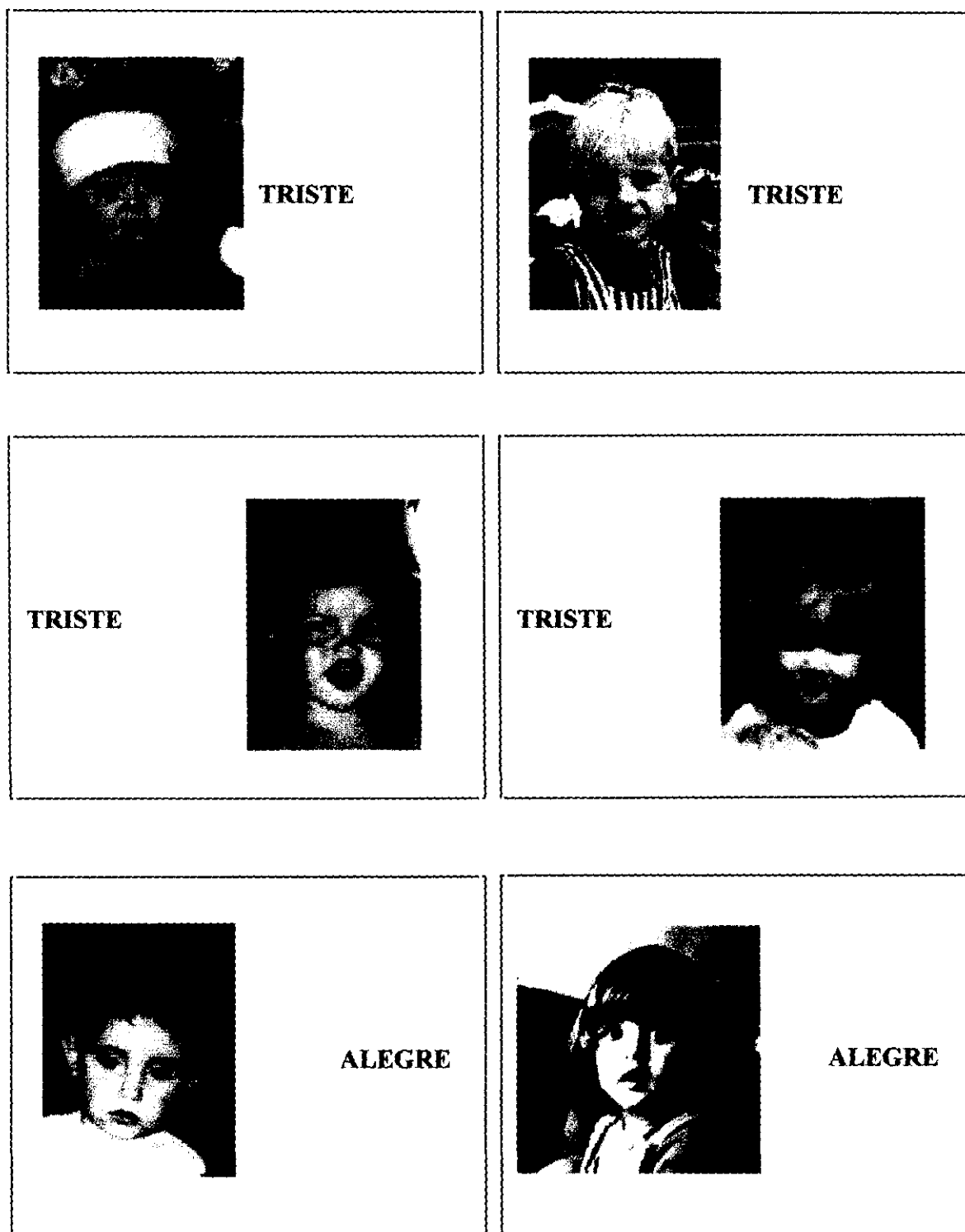
2.2.5 ATRIBUCION EMOCIONAL A ESTIMULOS FACIALES CON INTERFERENCIA SEMÁNTICA

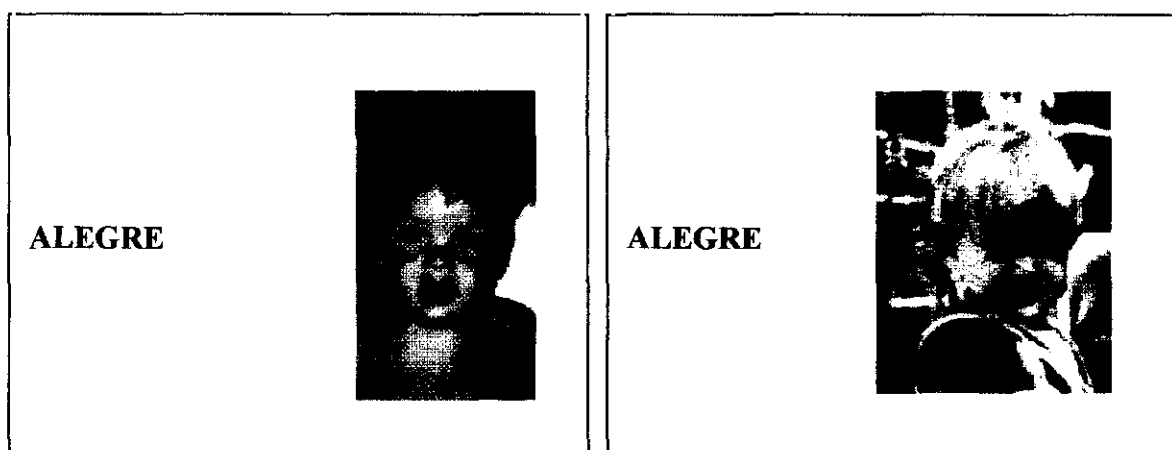
Se diseñó un programa en el que aparecían simultáneamente la imagen facial de un bebé (de 3 meses a 2 años de edad) acompañada por un adjetivo, durante 300ms.. El programa constaba de 8 pares de estímulos, cuya aparición era controlada por el examinador desde el teclado del ordenador.

Cuatro de las ocho caras elegidas al azar iban acompañadas por un adjetivo idiográfico negativo (el mismo para las cuatro caras). Las dos primeras caras se encontraban en la mitad izquierda de la pantalla, mientras que el adjetivo se encontraba en la mitad derecha. Las otras dos caras se encontraban en la mitad derecha de la pantalla, mientras que el adjetivo aparecía en la mitad izquierda.

Las cuatro caras restantes iban acompañadas por un adjetivo idiográfico positivo (el mismo para las cuatro caras). Las dos primeras caras aparecían en la mitad izquierda de la pantalla, con el adjetivo en la mitad derecha, las dos siguientes aparecían en la mitad derecha de la pantalla, acompañadas por el adjetivo que se encontraba en la mitad izquierda de ésta.

Un contador interno, manipulado externamente por el experimentador, indicaba el tiempo transcurrido desde la aparición del estímulo hasta la respuesta del sujeto.





2.2.6 ATRIBUCIÓN EMOCIONAL A ESTÍMULOS SEMÁNTICOS CON INTERFERENCIA FACIAL

El programa consta de 8 adjetivos recogidos de las investigaciones de J. Sanz (Sanz, 1994), acompañados cada uno de ellos por una expresión facial. Cuatro de los adjetivos iban acompañados por una expresión facial clasificada previamente por los sujetos como positiva y los cuatro restantes por una negativa, estas imágenes pertenecían a un bebé de 6 y 3 meses respectivamente. La distribución de los adjetivos y la expresión facial en la pantalla (esto es, margen izquierdo o derecho de la pantalla) fue debida al azar, de tal forma que en dos ocasiones la expresión facial negativa aparecía en el margen izquierdo de la pantalla y el adjetivo en el derecho, y en otras dos ocasiones la expresión facial negativa aparecía en el margen derecho y el adjetivo en el izquierdo, la misma distribución quedó establecida para el par de estímulos expresión facial positiva-adjetivo.



TRANQUILO



TENSO

CONFIADO



ARRIESGADO



CALMADO



NERVIOSO

AVENTURADO



EXCITABLE



2.2.7 ESCUCHA DICÓTICA

Se utilizaron los adjetivos que Greenberg y colaboradores recogieron en sus investigaciones sobre el procesamiento esquemático en sujetos depresivos, ansiosos y control. Estos autores elaboraron mediante un procedimiento empírico tres grupos de estímulos que les permitía distinguir entre rasgos de personalidad de contenido relevante a la depresión, relevante a la ansiedad e irrelevantes a ambos constructos. La traducción de dichos adjetivos fue recogida de las investigaciones realizadas por J. Sanz (Sanz, 1994).

El programa constaba de 18 pares de estímulos emparejados al azar. A través de unos auriculares se presentaba una secuencia de 18 ítems en el oído izquierdo mientras que una segunda secuencia, temporal alineada con la primera, se presentaba en el oído derecho (Bradshaw et al., 1983).

Cada uno de los estímulos del par fueron igualados en tiempo de exposición. En cuanto a la intensidad existía una diferencia de 15 dB a favor del oído izquierdo para superar el nivel de “ejecución” del oído derecho (tomando como nivel de línea base 80 dB), puesto que se trataba de estímulos semánticos (Beltrán, 1988).

El programa tenía un contador interno, controlado desde el teclado, de tal forma que quedaban registrados los milisegundos transcurridos desde la presentación del primer par de estímulos hasta la respuesta de sujeto.

<u>OIDO IZQUIERDO</u>	<u>OIDO DERECHO</u>	<u>OIDO IZQUIERDO</u>	<u>OIDO DERECHO</u>
1.- AMABLE	AGRADABLE	10.-SINCERO	SIMPÁTICO
2.- ACTIVO	VALIOSO	11.-ENÉRGICO	ENTUSIASTA
3.- CORDIAL	DESATENTO	12.-HONESTO	FALSO
4.- ODIOSO	INGRATO	13.-DESCORTÉS	DESATENTO
5.- DEFICIENTE	INEFECTIVO	14.-IMPOTENTE	AVERGONZADO
6.- ENTROMETIDO	ESCRUPULOSO	15.-TOSCO	EDUCADO
7.- CALLADO	DESANIMADO	16.-DÉBIL	AÑIL
8.- HUMILDE	REDONDO	17.-RESONANTE	INSIGNIFICANTE
9.- VERDOSO	RUGOSO	18.-SONORO	SALADO

2.2.8 COMPRENSIÓN LECTORA

Se utilizó la adaptación española de la Escala de Actitudes Disfuncionales (DAS) de Beck. Se recogieron los 27 ítems de la DAS-A que saturaban de forma más clara en cada uno de los siguientes factores: Logro, Dependencia / Necesidad de Aprobación, Actitud Autónoma, según los autores de adaptación de dicha escala (Sanz et al., 1993).

Fueron seleccionados 4 ítems de cada factor, formando cuatro series de 3 ítems cada una. La primera serie se presentaba en la pantalla del ordenador con una interferencia consistente en cuatro cuadrados negros desplazándose en el hemisferio izquierdo de la pantalla. El mismo número de caracteres de cada frase (de las cuatro series) se presentaban en un hemisferio y otro de la pantalla, siendo el fondo de esta gris y los caracteres negros. La siguiente serie se diferenciaba de la anterior en el lugar dónde se encontraba la interferencia, ahora en el hemisferio derecho, la tercera serie presentaba la interferencia en el izquierdo y la última en el derecho.

Un contador interno indicaba el tiempo transcurrido entre la presentación del estímulo y la respuesta del sujeto. Tanto la presentación de las series como el contador interno eran controlados desde el teclado por el experimentador.

Si no consigo el nivel máximo, es probable que acabe siendo una persona de segunda categoría.

Si no hago siempre las cosas bien, la gente no me respetará.

La gente probablemente me considerará menos si cometo algún fallo.

No puedo confiar en otras personas, porque podrían ser crueles conmigo.

Es muy importante lo que otras personas piensan sobre mí.

Para ser feliz, necesito la aprobación de los demás.

Si uno no tiene otras personas en las que confiar, está destinado a estar triste.

Mi valor como persona depende en gran medida de lo que los demás opinen de mí.

Las opiniones que tengo de mí mismo no son más importantes que las opiniones que los demás tienen de mí.

No puedo alcanzar metas importantes sin esclavizarme a mí mismo.

No es posible ser reprendido y no sentirse molesto.

Uno no puede disfrutar de una actividad independientemente del resultado final.

Posteriormente se le presentaba al sujeto los 27 items ya mencionados, entre los que se encontraban los 12 presentados en la pantalla del ordenador, el sujeto debía señalar aquellos que él creía haber leído mediante una prueba de lápiz y papel.

- ☐ Si no consigo el nivel máximo, es probable que acabe siendo una persona de segunda categoría.
- ☐ Si no hago siempre las cosas bien, la gente no me respetará.
- ☐ La gente probablemente me considerará menos si cometo algún fallo.
- ☐ No puedo confiar en otras personas, porque podrían ser crueles conmigo.
- ☐ Si no hago las cosas tan bien como los demás, eso significa que soy una persona inferior.
- ☐ Para ser una persona valiosa debo destacar de verdad por lo menos en un aspecto importante.
- ☐ Si los demás saben cómo eres realmente, te considerarán menos.
- ☐ Las personas a quienes se les ocurren buenas ideas valen más que aquellas a quienes no se les ocurren.
- ☐ Si no puedo hacer bien una cosa, es mejor no hacerla.
- ☐ Si fracaso en parte, eso lo considero tan malo como ser un completo fracaso.
- ☐ La gente debería tener una razonable probabilidad de éxito antes de emprender cualquier cosa.
- ☐ Si alguien no está de acuerdo conmigo, eso probablemente indica que no le agrado.
- ☐ Para agradar a otras personas, lo mejor es renunciar a los propios intereses.
- ☐ Es muy importante lo que otras personas piensan sobre mí.
- ☐ Para ser feliz, necesito la aprobación de los demás.
- ☐ Si uno no tiene otras personas en las que confiar, está destinado a estar triste.
- ☐ Mi valor como persona depende en gran medida de lo que los demás opinen de mí.
- ☐ Si desagradas a los demás no puedes ser feliz.
- ☐ No puedo ser feliz a no ser que me admire la mayor parte de la gente que conozco.
- ☐ Estar aislado de los demás termina por llevar a la infelicidad.
- ☐ No puedo encontrar la felicidad sin ser amado por otra persona.
- ☐ Las opiniones que tengo de mí mismo no son más importantes que las opiniones que los demás tienen de mí.
- ☐ No puedo alcanzar metas importantes sin esclavizarme a mí mismo.
- ☐ No es posible ser reprendido y no sentirse molesto.
- ☐ Uno no puede disfrutar de una actividad independientemente del resultado final.
- ☐ Para ser una persona buena, honesta y de valía, no debo ayudar a todo el que lo necesite.
- ☐ La felicidad depende más de la impresión que los demás tienen de mí que de mi actitud hacia mí mismo.

2.2.9 PRUEBAS ESTANDARIZADAS

Fueron utilizadas las siguientes pruebas:

- **Test de Interpretación Selectiva de Datos (TISD)** de N.Seisdedos (1996). El material incluye tablas, datos y gráficos que han de ser interpretados para poder contestar acertadamente a los items.
- **Tests de Aptitudes Diferenciales (DAT)** de G.K. Bennett, H.G. Seashore y A.G. Wesman (1975). Fueron utilizadas las pruebas de Razonamiento verbal (VR) y Relaciones espaciales (SR).
- **Situación-1 (A) (SIT)** de N. Seisdedos (1990). Se trata de un prueba de evaluación de la rapidez perceptiva de situaciones espaciales.
- **Inventario de Depresión de Beck (BDI)** (Conde et al., 1976). A este inventario se le añadieron los siguientes con el fin de evaluar algunas de las características propias de la ansiedad:

- 0. Mi apetito no ha aumentado.
- 1. Tengo un poco más de apetito que antes.
- 2. Ahora tengo más apetito que antes.
- 3. Mi apetito es constante.

- 0. No consumo más sustancias (ej. Tabaco, alcohol...) de lo habitual.
- 1. Últimamente hay veces que consumo más sustancias de lo habitual.
- 2. Ahora consumo más sustancias de lo habitual.
- 3. Últimamente no puedo dejar de consumir sustancias, o de pensar en ello.

- 0. Duermo tan bien como siempre
- 1. Últimamente me despierto durante la noche.
- 2. Tardo una hora o dos en quedarme dormido, y me despierto durante la noche.
- 3. No consigo quedarme dormido.

También es puntuado como ansiedad el siguiente ítem del BDI:

- 0. No estoy más irritado de lo normal en mí.
- 1. Me molesto o irrito más fácilmente que antes.
- 2. Me siento irritado continuamente.

3. No me irrito en absoluto por las cosas que antes solían irritarme (esta última alternativa sólo es puntuada cuando se evalúa depresión).

2.2.10 RADIOINMUNOANÁLISIS (RIA)

Las muestras fueron recogidas en tubos de ensayo de plástico con capacidad para 3ml.

Se emplearon los KITS de Cortisol (DCP, DIPESA)(Coat-A-Count-Cortisol, 1997 (a)), Estradiol (DCP, DIPESA)(Coat-A-Count-Estradiol, 1995) y Testosteron (DCP, DIPESA)(Coat-A-Count-Testosterone, 1995) CAC DPC (Coat-A-Count Diagnostic Products Corporation), los cuales utilizan como marcador hormonal el isótopo radiactivo ^{125}I . Cada KIT esta compuesto de:

KIT de ESTRADIOL:

- Estradiol Ab-Coated Tubes (TE21):

Tubos de polipropileno recubiertos con anticuerpos de conejo para estradiol.

- ^{125}I Estradiol (TE22):

Estradiol sintético en forma líquida, isótopo radiactivo.

- Estradiol Calibrators (TE23-9):

Un set de 7 botes marcados del A al G de calibradores de estradiol, en forma líquida. Los calibradores contenían, respectivamente, 0, 20, 50, 150, 500, 1800, 3600 picogramos de estradiol sintético por mililitro (pg/ml.) elaborado en suero humano.

Para las calibraciones de los puntos intermedios de la curva fueron requeridos dos calibradores A (cero) de 5ml, siendo el resto de los calibradores de 2ml.

KIT de TESTOSTERONA:

- Total Testosterone Ab-Coated Tubes (TTT1):

Tubos de polipropileno recubiertos con anticuerpos de testosterona.

- ^{125}I Total Testosterone (TTT2):

Isótopo radiactivo de testosterona en forma líquida.

- Total Testosterone Calibrators (TTC3-8):

Un set de 6 botes de calibradores de testosterona. Los calibradores contenían 0, 20, 100, 400, 800 y 1600, respectivamente, nanogramos por decilitro (ng/dl.) elaborado en suero humano.

Para las calibraciones de la parte baja de la curva fueron requeridos dos calibradores cero (A) de 4ml., siendo el resto de 1ml. cada uno.

KIT de CORTISOL:

- Cortisol Ab-Coated Tubes (TCO1):

Tubos de polipropileno recubiertos con anticuerpos de cortisol.

- ^{125}I Cortisol (TCO2):

Isótopo radiactivo del cortisol con agentes bloqueantes de los esteroides ligados a proteína, en forma líquida.

- Cortisol Calibrators (TCO3-8):

Un set con 6 botes de calibradores de cortisol, elaborados en suero humano. Los calibradores contenían, respectivamente, 0, 1, 5, 10, 20 y 50 microgramos de cortisol por decilitro ($\mu\text{g/dl.}$).

Fueron utilizados dos calibradores A (cero) de 2ml., y dos calibradores de cada uno de los restantes de 1ml.

Se emplearon los siguientes materiales como parte del proceso:

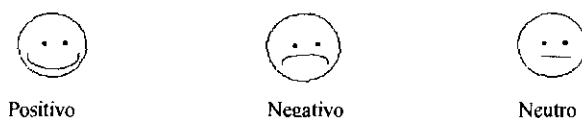
- Un congelador.
- Éter etílico.
- Un agitador.
- Una campana de extracción.
- Una cámara frigorífica de mantenimiento.
- Un evaporador de nitrógeno comprimido.
- Una cámara capaz de mantener 37°C.
- Micropipetas de distintas capacidades.
- Tubos de vidrio.
- Tubos de polipropileno 12 x 75mm.
- Contador Gamma compatible con los tubos estándar 12 x 75mm.
- Rejilla de espuma para decantar.

El soporte técnico lo proporcionó el Departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina de la UCM.

2.3 Procedimiento

2.3.1 ELECCIÓN DE ADJETIVOS IDIOGRÁFICOS

Todos los sujetos de la muestra rellenaron dos cuestionarios. En el primero de ellos aparecían 34 adjetivos recogidos de la Lista de Adjetivos de Depresión (DACL) de Bernard Lubin, forma G (Lubin, 1967), así como 20 sustantivos elegidos al azar. En él se pedía a los sujetos que definieran la valencia de los adjetivos y sustantivos, esto es, si ellos consideraban que la palabra denotaba un estado de ánimo positivo (esto es, placentero, agradable...), negativo (esto es, displacentero, desagradable...) o neutro (ni positivo ni negativo). En la parte izquierda del folio aparecían los adjetivos, en la parte superior derecha tres caras, expresando el significado de positivo (sonriente), negativo (triste) o neutro (sin expresión).



Se les pedía que marcaran con una cruz la cara que más definiera al adjetivo o sustantivo presentado.

El segundo cuestionario aparecía en la parte posterior del folio aparecían cuatro caras de bebés (de tres meses a dos años), a los que debían atribuir un estado emocional siguiendo los criterios anteriores.

Aquellos adjetivos que al menos el 95% de los sujetos habían marcado como positivos, así como aquellos que habían sido marcados como negativos, y aquellos sustantivos que habían sido marcados como neutros, fueron utilizados para la prueba de MCP.

Dos de estos adjetivos, uno positivo y otro negativo, fueron utilizados como interferencia en las pruebas de atribución emocional a estímulos faciales. De las cuatro caras elegidas dos fueron clasificadas homogéneamente como positivas y dos como negativas, por lo que se escogió al azar una positiva y otra negativa con el fin de utilizarlas como interferencia en las pruebas de atribución emocional.

2.3.2 SESION EXPERIMENTAL

Los sujetos fueron citados siguiendo los siguientes criterios: El grupo de las mujeres fueron citadas en dos ocasiones: Una de ellas fue; el día 13 a partir del día que comenzaron su última menstruación; la mitad de éstas (25 mujeres) fueron citadas en una primera ocasión 13 días antes, aproximadamente, del mencionado día 13, la otra mitad fueron citadas 13 días después, aproximadamente, del día 13. De esta forma se intentó controlar el factor aprendizaje en la realización de las pruebas, ya que tanto 13 días antes, o después, del día 13 y en el mismo día 13 realizaron las mismas pruebas. El día 13 después del comienzo de la menstruación corresponde a la fase periovulatoria del ciclo menstrual, donde se alcanza el pico de secreción de estradiol, y los niveles de progesterona permanecen bajos. Trece días antes o después de la fase periovulatoria corresponden a las fases folicular temprana y luteínica tardía, respectivamente, donde tanto los niveles de estradiol como los de progesterona permanecen bajos.

El grupo de los hombres fueron citados aleatoriamente, con el único criterio de que el número de mujeres citadas para un mismo día más el número de hombres citados dieran un resultado de 8 personas.

El profesor del Centro, mencionado anteriormente, se prestó voluntariamente a formalizar y a hacer efectivas las citas de los alumnos.

Una vez que fueron realizados los análisis hormonales el grupo de las mujeres quedó reducido a 41 (ya que algunas de ellas no presentaban los elevados niveles de estradiol esperados durante ese día 13), 23 de las cuales realizaron las pruebas por primera vez 13 días antes del pico de estradiol medido en saliva y por segunda vez durante el pico de estradiol, las 18 restantes realizaron las pruebas por primera vez durante el pico de estradiol medido en saliva y por segunda vez 13 días después de este pico hormonal.

La sesión de pruebas era realizada desde las 17:00 h. hasta las 21:30 h., aproximadamente. Para la aplicación de las pruebas conté con la colaboración del ingeniero técnico que llevó a cabo el desarrollo de las pruebas individuales. Todos los alumnos entraban en la sala de informática del instituto donde se realizaban las pruebas, y a cada uno se le daba un tubo de análisis en el cual se había escrito previamente el código que les identificaba. Se pidió que llenaran el tubo de saliva después de la realización de las pruebas, hasta entonces y durante el llenado, no debían comer ni introducirse ningún objeto en la boca. Se les explicó que cualquier manipulación artificial de las glándulas salivares podía dar lugar a la recogida de una solución salivar demasiado hidrolizada (esto es, acuosa) con lo cual la concentración hormonal podría reducirse con el consiguiente riesgo de no poder ser analizada (leída por los contadores del RIA).

2.3.3 PRUEBAS GRUPALES

Cuatro de los alumnos debían comenzar las pruebas de aplicación grupal (TISD, DAT-VR, DAT-SR, SIT-1, BDI) y los cuatro restantes debían esperar fuera en una sala contigua donde eran llamados para la realización de las pruebas individuales. La elección de los alumnos que debían comenzar o bien con las pruebas grupales o bien con las individuales la realizaban ellos de forma voluntaria.

Las instrucciones de las pruebas grupales siempre fueron formuladas por la autora de la presente investigación, siguiendo los criterios de aplicación que proponen los autores de las pruebas realizadas en el manual de las mismas.

Todos los alumnos comenzaron con la prueba TISD, una vez que fueron explicadas las instrucciones y los ejemplos oportunos se les informó de que tenían media hora para la realización de dicha prueba. Los cuatro alumnos que comenzaban con este tipo de pruebas estaban situados en mesas separadas al final de aula. En el momento en el que comenzaban a realizar dicha prueba la persona que colaboró en la realización de esta investigación llamaba a uno de los cuatro alumnos que debía comenzar las pruebas individuales. Éste realizaba las pruebas frente a un ordenador situado al principio del aula, de forma que el alumno se encontraba de espaldas a sus compañeros y frente a una pared blanca. La distancia entre los cuatro alumnos que realizaban las pruebas grupales y el alumno que realizaba las individuales era la suficiente como para que este último no interfiriera en las tareas ejecutadas por aquellos, aún así se rogó a las personas de las pruebas individuales que formularan sus enunciados de la forma más discreta posible.

Las instrucciones de las pruebas individuales, así como su aplicación, fueron efectuadas por la persona que realizó el soporte técnico de las mismas, situada al lado del alumno. Los datos cuantitativos de estas pruebas, esto es, el tiempo recogido en

milisegundos, quedaba almacenado en la base de datos del ordenador, mientras que los datos cualitativos, esto es, palabras y atribuciones emocionales eran recogidos por la autora de esta investigación, situada frente al alumno que realizaba las pruebas individuales y frente a los cuatro alumnos que realizaban las grupales.

Una vez finalizada la prueba individual se pedía al alumno que esperara de nuevo en la sala contigua. Transcurrida la media hora en la que debían realizar la prueba del TISD los cuatro alumnos, se les daba instrucciones y ejemplos sobre la realización de la prueba DAT-VR. De nuevo se les dejaba media hora para la ejecución de ésta, mientras se llamaba al siguiente alumno que debía realizar la prueba individual. A la media hora tanto los alumnos de la prueba grupal como el de la individual habían finalizado, por lo que se les daba instrucciones a los alumnos de la prueba grupal sobre el DAT-SR, indicando que de nuevo tenían media hora para su realización, a partir de este momento se avisaba al siguiente alumno para la prueba individual. Finalizada esta media hora el alumno de la prueba individual volvía a la sala contigua mientras que los alumnos de la prueba grupal eran instruidos para la realización del SIT-1, prueba que debían realizar en cinco minutos. Al finalizar ésta se les presentaba el BDI. Para la realización de esta prueba se pidió que señalaran la alternativa de cada ítem que más se aproximara a su situación durante el día en el que estaban realizando dichas pruebas. Finalizado el cuestionario BDI se les pedía a los cuatro alumnos que esperaran en la sala contigua, mientras se llamaba a la cuarta persona que debía realizar la prueba individual. Finalizada ésta los cuatro alumnos que habían hecho las pruebas individuales eran los que ahora debían realizar las pruebas grupales, y el mismo proceso comentado anteriormente se volvía a repetir.

2.3.4 PRUEBAS INDIVIDUALES

Las pruebas grupales e individuales fueron evaluadas a posteriori. En cuanto a las pruebas individuales los datos referentes al tiempo de reacción quedaron recogidos en la base de datos del ordenador, aquellos que hacían referencia al tipo de palabra enunciada, o al tipo de atribución emocional hecha a los estímulos presentados, fueron recogidos por la autora de la investigación en el momento de la realización de la prueba. A continuación se ofrece un breve resumen tanto de las instrucciones dadas en la fase de aplicación como de los criterios de evaluación.

2.3.4.1 MCP (Memoria a Corto Plazo).

Se le informa al alumno de que en la pantalla van a salir una serie de palabras que luego tendrá que recordar, por lo que se le pide que esté lo más atento posible. Cuando el sujeto dice estar preparado comienza la prueba, las palabras aparecen sucesivamente, en un hemisferio u otro, habiendo sido distribuidas en cada hemisferio al azar. El tiempo de exposición de cada palabra era siempre de 400ms., para garantizar que dicha palabra había sido procesada con la suficiente profundidad como para que el sujeto pudiera identificar el contenido semántico de la misma. Había cuatro series de ocho palabras cada una. Cada serie variaba en el intervalo existente entre estímulos. La primera serie tenía un intervalo de 300ms., la segunda de 400ms., la tercera de 500ms. y la cuarta de 600ms..

Cada serie de palabras constaba de cuatro sustantivos y cuatro adjetivos, dos de los cuales fueron evaluados previamente por ellos como positivos y dos como negativos, todos los sustantivos elegidos fueron evaluados anteriormente como neutros. El número de sílabas de las que constaba cada palabra de la misma serie era el mismo. Al finalizar la

exposición de cada serie el sujeto debía decir las palabras que recordaba haber visto (recuerdo libre), momento en el que la examinadora anotaba las respuestas del sujeto.

Se evaluó:

- Número de palabras recordadas: La media de las palabras recordadas en las cuatro series.
- Número medio de sustantivos; adjetivos; adjetivos positivos; y adjetivos negativos recordados en las cuatro series.
- Porcentaje de sustantivos; adjetivos; adjetivos positivos; y adjetivos negativos del hemisferio derecho recordados.
- Número de sustantivos; adjetivos; adjetivos positivos; y adjetivos negativos del hemisferio izquierdo por una parte, y del derecho por otra, recordados en las cuatro series.

2.3.4.2 REGISTRO SENSORIAL

Se les informa a los sujetos de que van a aparecer una sílabas en la pantalla durante un breve espacio de tiempo. Se les pide que presten atención por que luego tendrán que decirnos aquellas que han percibido.

Se sitúa al sujeto frente a la pantalla del ordenador con la espalda apoyada en el respaldo de la silla y en posición erguida. Con las manos han de sujetar una cartulina con dos agujeros (uno para cada ojo), a través de cada agujero se puede ver un hemisferio u otro de la pantalla.

Cuando nos dicen que están preparados aparecen dos letras en dos columnas (una en cada hemisferio visual) y en tres filas, durante 150ms. Finalizada la prueba el sujeto nos dice la o las sílaba/s que han percibido.

Se evalúa:

- El número de sílabas percibidas.
- El número de sílabas del hemisferio derecho, así como del izquierdo, percibidas.
- El porcentaje de sílabas del hemisferio derecho percibidas.

2.3.4.3 REGISTRO SENSORIAL Y ACCESO A MLP (Memoria a Largo Plazo)

Inmediatamente después de la prueba anterior se les pide que digan una palabra que comience con la sílaba percibida. En este caso permanecen expuestas en la pantalla el total de las sílabas durante el tiempo que requiera el sujeto para realizar dicho ejercicio. Ya que, posteriormente se les pide que digan una palabra que comience por cada una de las sílabas presentes en la pantalla.

Se evalúa:

- El número de sustantivos; adjetivos positivos; y adjetivos negativos a los que acceden a través de las sílabas anteriormente percibidas.
- El número de palabras dichas por el sujeto que anteriormente aparecieron en la prueba de MCP, independientemente de que la sílaba por la que comienza

halla sido percibida o no anteriormente por el sujeto. En este caso el número de palabras se evalúa en función de:

- El intervalo entre estímulos: Si estas palabras correspondían a la serie de MCP con un intervalo de 300, 400, 500 ó 600ms..
- El tipo de estímulos si estos eran sustantivos o adjetivos.
- La valencia del estímulo: Si se trataba de adjetivos positivos o negativos.

2.3.4.4 ATRIBUCIÓN EMOCIONAL A ESTÍMULOS FACIALES

Para esta prueba se utilizaron los estímulos faciales recogidos del Cuaderno de prácticas de Motivación y Emoción de Fernández-Abascal y colaboradores (Fernández-Abascal et al., 1997). Dicho autor comprobó experimentalmente que estas expresiones faciales son comúnmente expresadas e identificadas por el ser humano, y que cada una de ellas corresponde a un concepto semántico comúnmente aceptado: Felicidad, ira, tristeza, sorpresa, miedo y asco.

Se les informa a los sujetos de que van a aparecer una serie de caras. Cada una de ellas expresa un estado emocional, como por ejemplo placer o dolor. Deben decirnos si ellos piensan que la cara está expresando un estado emocional positivo, esto es, agradable o placentero...; negativo, esto es, desagradable o displacentero...; o ni una cosa ni otra, en cuyo caso deben responder neutro. Una vez que el sujeto dice estar preparado se presenta el estímulo durante 300ms.. Cuando el sujeto atribuye un estado emocional a la expresión facial se hace parar el contador del ordenador, que había comenzado a

contar los milisegundos transcurridos desde la presentación del estímulo hasta la respuesta del sujeto.

Se evaluó:

- El número de atribuciones emocionales positivas, negativas o neutras realizadas por el sujeto.
- El tiempo transcurrido desde la presentación del estímulo hasta la respuesta del sujeto, para cada una de las posibles alternativas positiva, negativa o neutra.

2.3.4.5 ATRIBUCION EMOCIONAL A ESTÍMULOS SEMÁNTICOS

Para esta prueba se utilizaron los conceptos del Cuaderno de prácticas de Motivación y Emoción de Fernández-Abascal y colaboradores (Fernández-Abascal et al., 1997) que hacen referencia o definen según el autor del mismo las expresiones faciales anteriormente mencionadas.

Se les informa a los sujetos de que van a aparecer en la pantalla una serie de conceptos expresados en palabras, como por ejemplo placer o dolor. Ellos deben decirnos si esos conceptos les parecen positivos, esto es, placenteros, agradables...; negativos, esto es, displacenteros, desagradables...; o ni una cosa ni otra en cuyo caso tendrán que decir neutro.

Cuando el sujeto está preparado aparece el primer estímulo durante 300ms. y el sujeto responde positivo, negativo o neutro según sea el caso, momento en el que se anota la respuesta y se detiene el contador de tiempo del ordenador, informándonos de

los milisegundos transcurridos desde la presentación del estímulos hasta la respuesta del sujeto.

Se evalúa:

- El número de atribuciones emocionales realizadas por el sujeto con valencia positiva, negativa o neutra.
- El tiempo de reacción desde que se presenta el estímulo hasta que el sujeto atribuye un estado emocional positivo, negativo o neutro.

2.3.4.6 ATRIBUCIÓN EMOCIONAL A ESTÍMULOS FACIALES CON INTERFERENCIA SEMÁNTICA

Se informa a los sujetos de que van a aparecer en la pantalla una serie de expresiones faciales acompañadas por un adjetivo (se trata de los adjetivos alegre y triste valorados anteriormente por ellos mismo como positivo y negativo respectivamente).

Ellos deben decirnos, al igual que en la prueba de atribución emocional a estímulos faciales, si el estado de ánimo que expresa cada cara les parece positivo, negativo o neutro, independientemente del adjetivo que las acompaña. En este caso se trata de expresiones faciales pertenecientes a bebés de tres meses a dos años de edad. Cuando el sujeto dice estar preparado se presentan ambos estímulos (uno en cada hemisferio de la pantalla) durante 300ms.. En el momento en el que el sujeto atribuye un estado de ánimo se para el contador del ordenador, indicándonos el tiempo transcurrido desde la presentación de los estímulos hasta la respuesta del sujeto, y anotando al mismo tiempo el tipo de respuesta (positivo, negativo o neutro).

Se evaluó:

- El número de atribuciones emocionales realizadas por el sujeto positivas, negativas y neutras.
- El tiempo transcurrido desde la presentación del estímulo hasta la respuesta del sujeto en el caso de que ésta fuera positiva, negativa o neutra.
- El tipo de atribución realizada (positiva, negativa o neutra) cuando la interferencia semántica fue negativa. Lo mismo cuando la interferencia fue positiva.
- El tiempo transcurrido desde la presentación del estímulo hasta la respuesta del sujeto (positiva, negativa o neutra) cuando la interferencia fue negativa. Lo mismo cuando la interferencia fue positiva.
- El tipo de atribución realizada (positiva, negativa o neutra) cuando la interferencia semántica se encontraba en el hemisferio izquierdo de la pantalla y la expresión facial en el hemisferio derecho, y viceversa.
- El tiempo transcurrido desde la presentación del estímulo hasta la respuesta del sujeto (positiva, negativa o neutra) cuando la interferencia semántica se encontraba en el hemisferio izquierdo y la expresión facial en el hemisferio derecho, y viceversa.

2.3.4.7 ATRIBUCIÓN EMOCIONAL A ESTÍMULOS SEMÁNTICOS CON INTERFERENCIA FACIAL

Se les informa a los sujetos de que esta prueba es semejante a la anterior. Pero ahora deben clasificar los adjetivos que aparecen en la pantalla junto a la expresión facial, intentando ignorar ésta. En este caso se trata de dos de las expresiones faciales de bebés clasificadas previamente por ellos mismos como positivo o negativo. De esta forma

deben decirnos si los adjetivos les parecen que expresan un estado emocional positivo, negativo o neutro. Cuando están preparados se les presenta el primer adjetivo acompañado por la expresión facial, en el momento que atribuyen un valor emocional al adjetivo se para el contador del ordenador, se anota la respuesta del sujeto y aparece el segundo estímulo.

Se evaluó:

- El número de atribuciones emocionales realizadas por el sujeto positivas, negativas y neutras.
- El tiempo transcurrido desde la presentación del estímulo hasta la respuesta del sujeto en el caso de que ésta fuera positiva, negativa o neutra.
- El tipo de atribución realizada (positiva, negativa o neutra) cuando la interferencia semántica fue negativa. Lo mismo cuando la interferencia fue positiva.
- El tiempo transcurrido desde la presentación del estímulo hasta la respuesta del sujeto (positiva, negativa o neutra) cuando la interferencia fue negativa. Lo mismo cuando la interferencia fue positiva.
- El tipo de atribución realizada (positiva, negativa o neutra) cuando la interferencia semántica se encontraba en el hemisferio izquierdo de la pantalla y la expresión facial en el hemisferio derecho, y viceversa.
- El tiempo transcurrido desde la presentación del estímulo hasta la respuesta del sujeto (positiva, negativa o neutra) cuando la interferencia semántica se encontraba en el hemisferio izquierdo y la expresión facial en el hemisferio derecho, y viceversa.

2.3.4.8 ESCUCHA DICÓTICA

Se les pone a los sujetos unos auriculares. Se les informa de que van a aparecer dos palabras simultáneamente, una por cada oído. Deben decirnos las palabras que han oído, las dos, una o ninguna, tan pronto como les sea posible. Cuando el sujeto responde el contador del ordenador se para, indicando el tiempo transcurrido desde la presentación del estímulo hasta la respuesta del sujeto. Se anota la palabra dicha por el sujeto en el caso de que esta sea una de los dos estímulos presentados, en el caso de que el sujeto diga correctamente las dos palabras presentadas se anota cual ha sido la primera palabra. En ese momento se presenta el siguiente par de estímulos.

Una vez finalizada la siguiente prueba, como ya se comentará más adelante, se le leen al sujeto las palabras que fueron anotadas como correctas, y se les pide que indiquen si éstas les parecen positivas, negativas o neutras, según los criterios seguidos en las pruebas anteriores. Estos datos fueron utilizados para realizar la evaluación de los adjetivos idiográficos de la prueba de escucha dicótica.

Para evaluar la asimetría de un oído con respecto a otro se utilizó el índice conocido como POC (Percent of Correct) , es el que se obtiene de dividir el número de respuestas correctas del oído derecho entre el total de respuestas correctas del oído derecho más el izquierdo (Beltrán, 1988). Una vez obtenido el porcentaje las puntuaciones fueron clasificadas como:

0%-33% de palabras correctas por el oído derecho: Asimetría a favor del oído izquierdo.

34%-66% de palabras correctas por el oído derecho: Simetría.

67%-100% de palabras correctas por el oído derecho: Asimetría a favor del oído derecho.

Se evaluó:

- La asimetría (mayor número de respuestas correctas cuando la palabra se presenta en un oído u otro) del total de las palabras presentadas.
- El tiempo de reacción (TR) de las palabras correctas presentadas por el oído derecho; el TR de aquellas presentadas por el oído izquierdo.
- La asimetría de aquellas palabras que han sido evaluadas por ellos mismos como positivas, negativas o neutras.
- El TR de aquellas palabras evaluadas por ellos como positivas, negativas o neutras.
- La asimetría de aquellas palabras que corresponden al grupo de adjetivos normativos no autorreferentes de la depresión según las investigaciones de J. Sanz (Gillamón et al., 1988) (denominados adjetivos normativos del grupo control); así como la asimetría de aquellas palabras autorreferentes de la depresión (denominados adjetivos normativos del grupo depresión).
- El TR de los adjetivos pertenecientes al grupo control; El TR de aquellos pertenecientes al grupo depresión.
- La asimetría de los adjetivos normativos positivos del grupo depresión, así como aquella de los adjetivos normativos negativos (Sanz, 1994) del grupo depresión.
- El TR de los adjetivos normativos positivos del grupo depresión, así como aquel de los adjetivos normativos negativos del grupo depresión (Sanz, 1994).

2.3.4.9 CODIFICACIÓN SEMÁNTICA CON INTERFERENCIA EN EL CAMPO VISUAL. ASIMETRÍA: RECONOCIMIENTO SEMÁNTICO Y TIEMPO DE LECTURA.

Se le pide a los sujetos que lean las frases que van a aparecer en la pantalla del ordenador, y nos indiquen el momento en el ha finalizado la lectura de las mismas. Se les aconseja que presten atención por que más tarde se les preguntará sobre ellas.

Cuando están preparados aparecen las tres primeras frases en la pantalla mientras que la interferencia (cuadrados negros) comenzaba a desplazarse en una de los hemisferios de la pantalla. Cuando el sujeto nos indicaba que ya las había leído se paraba el contador del ordenador indicando el tiempo transcurrido desde la presentación de los estímulos hasta la finalización de la lectura. En este momento aparecía la segunda serie de frases y la interferencia cambiaba de hemisferio en la pantalla. Así sucesivamente hasta finalizar las cuatro series de frases.

Una vez finalizada la prueba de lectura, se le pide a los sujetos que cuenten desde 500 hacia atrás, saltándose siempre tres números (ej. 500, 497, 494...) durante 1 minuto, ésta es una tarea de interferencia con el fin de garantizar que las frases leídas anteriormente no permanecerán en la memoria a corto plazo.

Transcurridos tres minutos desde la finalización de la lectura de las cuatro series de frases (tiempo en el que habían realizado la tarea anterior), se le entregaba al sujeto un cuestionario con 27 frases pertenecientes a la Escala de Actitudes Disfuncionales (DAS) (Sanz et al., 1993) entre las que se encontraban las 12 frases leídas anteriormente. El sujeto debía indicar con un aspa aquellas frases que creían haber leído en la pantalla del ordenador (reconocimiento).

Se evaluó:

- El número de frases reconocidas correctas menos el número de frases reconocidas incorrectas (que no aparecieron en la pantalla del ordenador).
- El número de frases reconocidas cuando la interferencia se presentó en el hemisferio derecho, así como aquellas reconocidas cuando ésta se encontraba en el izquierdo.
- El tiempo de lectura cuando la interferencia se presentaba en el hemisferio izquierdo, así como el tiempo empleado cuando ésta aparecía en el derecho.
- El número de frases total anotadas (tanto correctas como incorrectas).

Una vez que todos los alumnos terminaron todas las pruebas debían entregar los tubos de análisis. Estos tubos tenían una capacidad de 3ml. La cantidad de saliva necesaria para realizar el RIA de cortisol en saliva es de 200µl., tanto para un sexo como para otro. La cantidad de saliva necesaria para el análisis de testosterona es de 200µl. y para estradiol de 500µl.. Puesto que los análisis se realizaron por duplicado la cantidad necesaria de saliva en el caso de los hombres era de 800µl., y de 1.4ml. en el caso de las mujeres. A todos los alumnos se les pidió que llenaran algo más de la mitad del tubo como mínimo, esto es, más de 1.5ml. Los tubos eran congelados tras su recogida.

2.3.5 ANÁLISIS HORMONALES POR RADIOINMUNOENSAYO (RIA)

Los análisis por RIAs se realizaron en el Departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina de la U.C.M., bajo las instrucciones de la Dra. Sonia López-Calderón.

El radioinmunoanálisis (RIA) es un método de medida que permite la determinación de cantidades muy bajas de muestra con un alto grado de precisión y especificidad. El método se basa en la competencia entre una hormona marcada con un isótopo radiactivo, en nuestro caso se trataba de ^{125}I , y la misma hormona natural presente en la muestra, por un anticuerpo altamente específico, obtenido por inmunización, contra la hormona correspondiente, unida a un estimulante inmunitario inespecífico.

Como las cantidades de anticuerpo y de hormona marcada utilizados en el análisis son siempre las mismas y lo que varía es la cantidad de hormona no marcada, después de un proceso en el que separamos la libre de la unida al anticuerpo, encontramos que en éste habrá tanto menor cantidad de radiactividad cuanto mayor sea la cantidad de hormona no marcada. Estableciendo una curva patrón con cantidades conocidas de hormona natural, podemos deducir la cantidad de hormona fría existente en una muestra en base a la radiactividad unida al anticuerpo.

La gran sensibilidad del RIA se basa en las elevadas constantes de asociación de las reacciones antígeno-anticuerpo, lo que unido al hecho de poder medir cantidades de radiactividad muy pequeñas permite la detección de hormonas a nivel del picogramo (10^{-12} g.), lo que nos fue de gran utilidad para realizar los análisis hormonales en muestras de saliva. Estos análisis se llevaron a cabo adaptando el protocolo de la técnica TESTOSTERONA (Coat-A-Count-Testosterone, 1995), ESTRADIOL (Coat-A-Count-

Estradiol, 1995) y CORTISOL (Coat-A-Count-Cortisol, 1997 (a)) CAC DPC para cuantificar dichas hormonas en suero. Para esta adaptación contamos con las investigaciones derivadas de diversas técnicas RIA Coat-a-Count de DPC en muestras de saliva (Cedard et al., 1986)(Liz, 1997)(Read et al., 1982)(López, 1997)(Navarro et al., 1986)(Coat-A-Count-Cortisol, 1997 (b))(Tunn, 1992)(Andrade, 1997), documentación obtenida a través del departamento de Servicios Técnicos de DPC (Diagnostic Products Corporation).

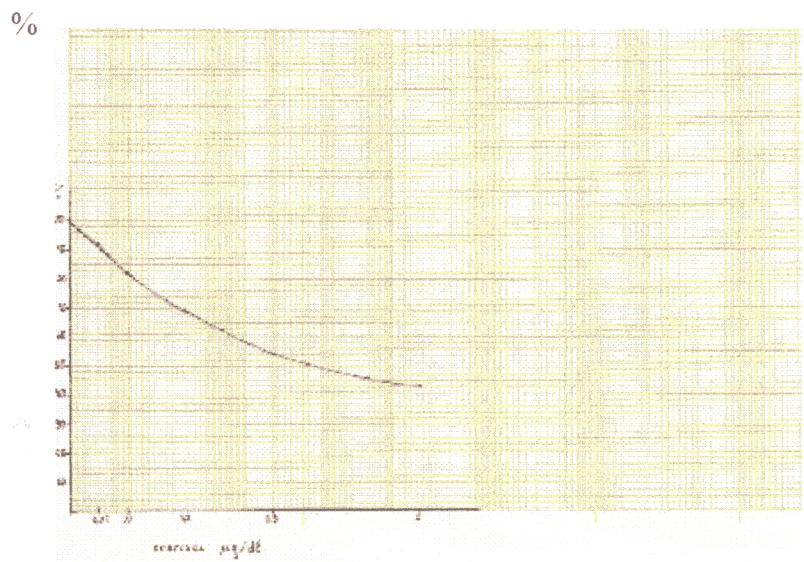
Los pasos realizados para cada una de las hormonas analizadas fueron los siguientes:

2.3.5.1 CORTISOL

Una vez descongelados los tubos con las muestras de saliva se pipeteó 200µl. en tubos de vidrio por duplicado, esto es, se recogieron dos muestras de cada sujeto.

Se añadió 1ml. de cortisol radiactivo. Agitamos la muestra para que homogeneizaran ambas fases.

Para realizar la curva de calibración el proceso de la técnica CORTISOL CAC DPC para cuantificar el cortisol en suero no aportó ningún dato de interés, puesto que la concentración de cortisol en saliva es muy baja. Por ello, se hicieron diluciones sobre el calibrador 1, para tener más puntos en la parte baja de la curva. De esta forma, los valores de la curva en µg./dl. fueron de: 0; 0.05; 0.1; 0.2; 0.5; 1; 2.



CORTISOL μg/dl

Dejamos incubando los tubos a 37°C durante 3h.. Posteriormente los decantamos y los pusimos en el contador de RIA durante un minuto por cada muestra. Siendo el total de éstas 268.

Una vez que tuvimos los datos del contador se hicieron los valores medios de las muestras por duplicado, y el porcentaje de cortisol reflejado por los contadores en función del calibrador 0. La curva de calibración del cortisol estaba hallada en μg./dl., pero para utilizar la misma unidad de medida en el resto de los análisis hormonales se pasó a nmol/l.: $\mu\text{g.}/\text{dl.} \times 27.59 = \text{nmol}/\text{l.}$. Estos valores obtenidos en saliva fueron divididos entre 8, ya que la misma concentración de cortisol hallada en saliva se puede obtener mediante la misma técnica en suero, con la diferencia de que la muestra recogida en suero es de 25μl. y nuestra muestra en saliva fue de 200μl., esto es, 8 veces mayor.

2.3.5.2 TESTOSTERONA

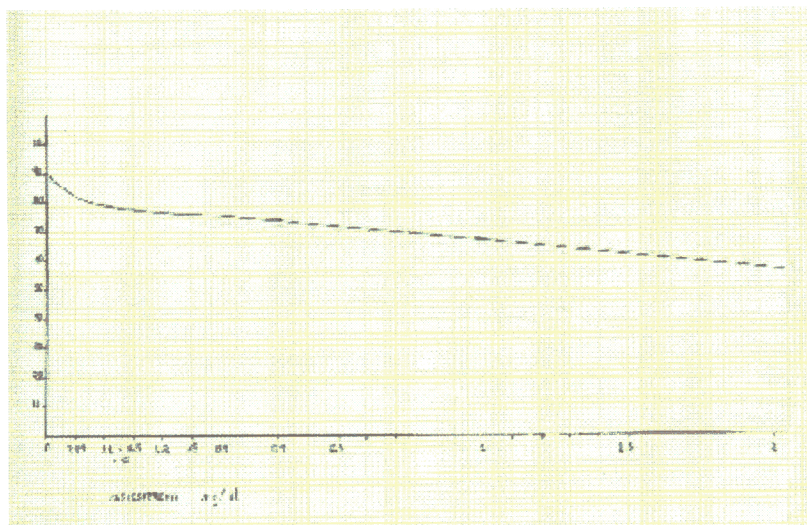
Se pipetearon 200 μ l. de las muestras de saliva descongeladas, y añadimos 2ml. de éter etílico, sobre tubos de vidrio para evitar la acción del éter.

Agitamos para que se homogeneizaran bien ambas fases. Lo dejamos congelar durante 2 horas y media. Posteriormente lo decantamos sobre los tubos del KIT. Lo dejamos evaporar durante 24h. hasta obtener residuo seco.

Añadimos 50 μ l. del calibrador 0 a las muestras, y 1ml. de testosterona reactiva.

Para hallar la curva de calibración hicimos diluciones sobre el calibrador 1, para tener más puntos en la parte baja de la curva, ya que los valores de testosterona en saliva suelen ser bajos. De esta forma los valores de la curva en ng./dl. fueron de: 0.01; 0.02; 0.04; 0.1; 0.2; 1; 4.

%



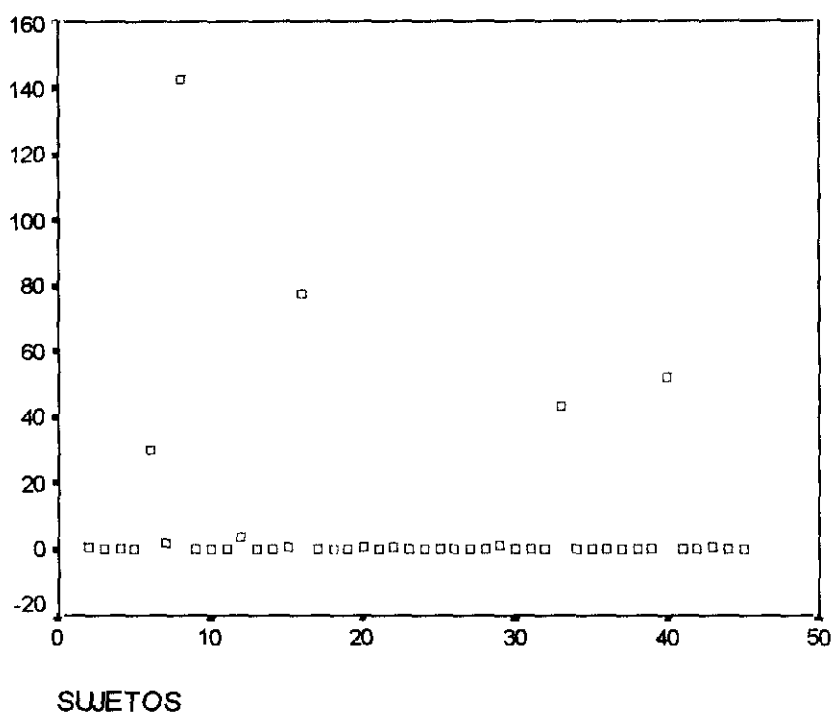
TESTOSTERONA ng/dl

De nuevo se volvió a agitar. Lo dejamos incubando a 37°C durante 3h., para decantarlo posteriormente. Permaneció en el contador RIA durante un minuto por muestra, siendo el total de éstas de 104.

Una vez hallados los valores medios de las muestra en duplicado se halló el porcentaje de testosterona reflejado en el contador tomando como criterio el calibrador 0. Hallando la curva de calibración y los valores reales de cada muestra correspondientes a cada porcentaje de testosterona reflejada en el RIA, se utilizó como unidad de medida la misma que en el caso del cortisol. Esto es, se pasaron los resultados, antes reflejados en ng./dl. a nmol/l., de la siguiente forma: $\text{ng./dl.} \times 0.03467 = \text{nmol/l.}$

Como la cantidad de muestra recogida en saliva fue de 200 $\mu\text{l.}$ y la cantidad requerida para suero es de 50 $\mu\text{l.}$, se dividió el resultado de cada muestra entre 4.

Los niveles de testosterona en pmol/L hallados en el grupo de los hombres se representa en el siguiente gráfico:



2.3.5.3 ESTRADIOL

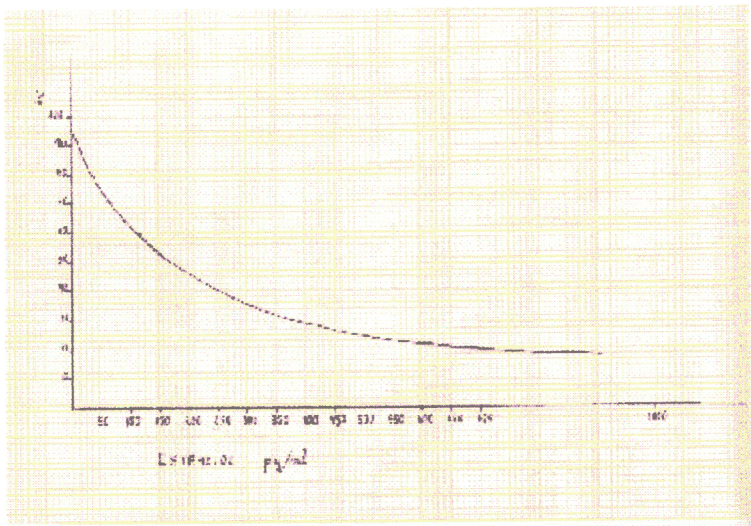
Pipeteamos 500µl. de las muestras descongeladas y añadimos 3ml. de éter etílico sobre tubos de vidrio.

Agitamos para la correcta homogeneización. Lo dejamos congelar durante 2h. y media. Se decantaron sobre los tubos del KIT. Lo dejamos evaporar durante 24h. hasta que el residuo fue seco.

Añadimos 100µl. del calibrador 0 a las muestras y 1ml. de estradiol reactivo.

Para hallar la curva de calibración seguimos el proceso de la técnica ESTRADIOL CAC DPC para cuantificar estradiol en suero, siendo los valores de la curva, tomado en pg./ml. de: 1; 2; 5; 10; 20; 50; 150; 500; 1800.

%



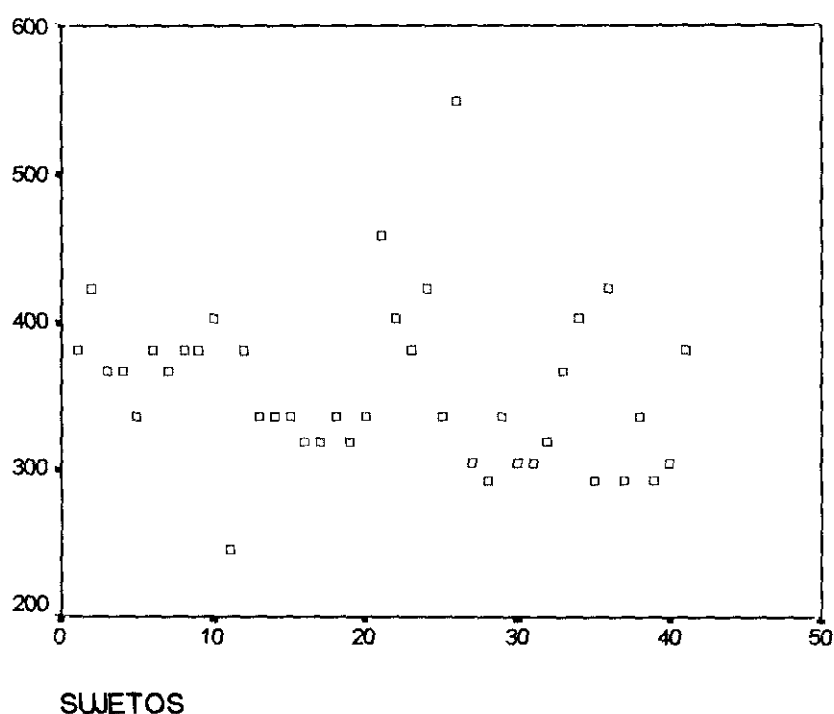
ESTRADIOL pg/ml

Después de agitar los tubos los dejamos incubar a 37°C durante 3h.. Posteriormente los decantamos y los dejamos en el contador de RIA durante 1m.. por muestra, siendo el total de éstas de 182.

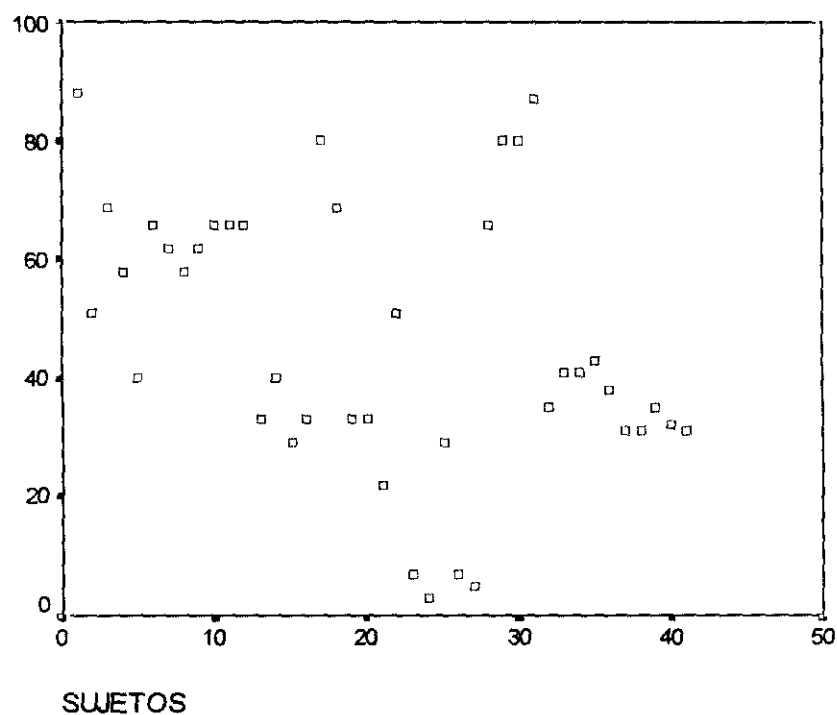
Se halló la media de los valores analizados por duplicado, y el porcentaje de éstos tomando como referencia el calibrador 0. La curva de calibración mostraba valores expresados en pg./ml., por lo que fueron pasados a nmol/l. mediante el siguiente factor de conversión: $\text{pg./ml.} \times 0.003671 = \text{nmol/l.}$

Como la muestra de saliva recogida en esta investigación fue de 500µl. y la recomendada en el caso del suero es de 100µl., se dividieron los valores de cada muestra entre 5.

Los niveles de estradiol hallados en pmol/L en las mujeres que componen el GRUPO MUJER E, esto es, en el día 13 después del comienzo de la última menstruación se muestran en el siguiente gráfico:



Los niveles de estradiol en pmol/L hallados en las mismas mujeres 13 días antes o después del citado día 13, las cuales componen el GRUPO MUJER, aparece en el siguiente gráfico:



3. Resultados

3.1 Introducción

Fue utilizado el programa estadístico SPSS para Windows, versión 7.5.

Los datos han sido agrupados según la variable sexo, hombre y mujer, y según los niveles de estradiol dentro de este último grupo. Las 41 mujeres que realizaron las pruebas con altos niveles de estradiol (durante el pico de estradiol que se produce en el primer día de ovulación), fueron denominadas grupo MUJER E. Estas mismas mujeres fueron denominadas grupo MUJER cuando realizaron las pruebas con bajos niveles de estradiol (13 días antes o 13 días después del pico de estradiol). Los 45 hombres evaluados fueron denominados grupo HOMBRE.

Debido a la gran cantidad de pruebas y datos extraídos de cada una de ellas se ha seguido el siguiente esquema con el fin de facilitar la descripción de los resultados estadísticos:

1.- Diferencias intra-grupo: Dentro del grupo HOMBRE, MUJER o MUJER E se estudian las posibles diferencias existentes entre las medias de dos de los factores que comprenden las variables independientes (VI) analizadas. Por ejemplo, nos encontramos con la VI memoria a corto plazo (MCP) en la que hay tres factores: Sustantivos, adjetivos positivos y adjetivos negativos. Dentro del grupo HOMBRE (correlación intra-grupal) nos podríamos preguntar ¿existen diferencias significativas entre la media de los adjetivos positivos y la media de los adjetivos negativos recordados?, o ¿el grupo HOMBRE recuerda más/menos adjetivos positivos que negativos?. Mediante la prueba T de comparación de medias para muestras dependientes se intenta responder a esta clase de preguntas.

2.- Mujer vs. Hombre: Diferencias inter-grupo: Puesto que el objeto de estudio es el efecto del alto nivel de estradiol en las respuestas emocionales y cognitivas del sujeto, las correlaciones entre ambos grupos podrían considerarse como línea base del experimento. ¿Existen diferencias significativas entre las respuestas emocionales y cognitivas de la mujer y el hombre cuando los niveles de estradiol de aquella son bajos?.

Todas las pruebas fueron analizadas mediante la prueba T de comparación de medias para muestras independientes, siendo la VI cualitativa dicotómica: grupo 1-MUJER; grupo 2-HOMBRE; y la variable dependiente (VD) cuantitativa (utilizando las puntuaciones reales o empíricas).

Así mismo, todas las pruebas fueron analizadas mediante la prueba Ji-cuadrado. La mayoría de los factores de las VI tenían dos niveles: Puntuación mayor que media; puntuación menor que media. En este caso se halló la media entre ambos grupos (MUJER-HOMBRE).

3.- Mujer E vs. Mujer: Diferencias inter-grupo: En este caso el grupo control sería el grupo MUJER, y el grupo experimental MUJER E ¿han variado significativamente las respuestas de los sujetos cuando tenían bajo nivel de estradiol con respecto al día en el que tuvieron alto nivel de estradiol?.

En este caso se utilizó la prueba T de comparación de medias para muestras dependientes, así como la prueba Ji-cuadrado tomando como punto de corte la media inter-grupal.

4.- Mujer E vs. Hombre: Diferencias inter-grupo: Ya hemos respondido a la pregunta anterior, sabemos si existe alguna relación entre el nivel de estradiol en la mujer y la respuesta emocional o cognitiva de ésta. Pero, si comparamos de nuevo el grupo mujer, ahora con elevado nivel de estradiol MUJER E, las diferencias, o no

diferencias, encontradas con respecto al grupo HOMBRE ¿han aumentado, disminuido o permanecen iguales?.

Para responder a esta pregunta se ha utilizado la prueba T de comparación de medias para muestras independientes, y la prueba Ji-cuadrado, teniendo presente en ésta que la media inter-grupal es la hallada entre el grupo MUJER E-HOMBRE.

Interpretación de los gráficos:

Dada la cantidad de datos extraídos he agrupado los resultados obtenidos por cada uno de los tres grupos en un solo gráfico. Para representar los valores obtenidos a través de la prueba T de comparación de medias utilicé la media empírica de los resultados obtenidos por cada grupo. Para representar los resultados mediante los porcentajes de sujetos de cada grupo que obtenían puntuaciones inferiores o superiores a la media intergrupal, hallé la media entre los tres grupos y realicé la prueba Ji-cuadrado con las variables: HOMBRE, MUJER y MUJER E. Sin embargo, los resultados estadísticos hacen referencia a los datos extraídos de la prueba Ji-cuadrado cuando se comparan dos variables: Mujer vs. Hombre; Mujer E vs. Mujer; Mujer E vs. Hombre.

De esta manera, los símbolos que aparecen en la parte superior de cada barra hacen referencia a las diferencias significativas ($p < 0.05$) entre los grupos:

Prueba T: Diferencias intra-grupo:

+: Puntuación mayor

-: Puntuación menor

Prueba T: Diferencias inter-grupo:

MUJER E vs. MUJER: *

MUJER vs. HOMBRE: **

MUJER E vs. HOMBRE: ***

Ji-cuadrado:

MUJER E vs. MUJER: *

MUJER vs. HOMBRE: **

MUJER E vs. HOMBRE: ***

3.2 Memoria a corto plazo. Recuerdo libre**3.2.1 Diferencias intra-grupo**

Mediante la prueba T de comparación de medias se analizaron las diferencias intragrupo, observándose que tanto el grupo MUJER E como el grupo MUJER recordaron más sustantivos que adjetivos (MUJER E: $t=3,692$; g.l.=40; $p=0,001$ / MUJER: $t=2,351$; g.l.=40; $p=0,024$) no existiendo diferencias significativas en el caso del grupo HOMBRE.

Por otra parte, todos los grupos recordaron un mayor número de adjetivos positivos que negativos (MUJER E: $t=4,285$; g.l.=40; $p=0,00$ / MUJER: $t=4,382$; g.l.=40; $p=0,00$ / HOMBRE: $t=5,67$; g.l.=44; $p=0,00$).

La comparación de medias intragrupo muestra que en todos los grupos el número de adjetivos positivos que se presentaron en el hemisferio derecho (HcD) son más recordados que aquellos que se presentaron en el hemisferio izquierdo (HcI) (GRÁFICO 1) . Así mismo, el número de adjetivos negativos que se presentaron en el HcI son más recordados que aquellos que se presentaron en el HcD (GRÁFICO 2). (MUJER E: $t=6,47$; g.l.=40; $p=0,00$ / MUJER: $t=8,39$; g.l.=40; $p=0,00$ / HOMBRE: $t=7,34$; g.l.=44; $p=0,00$). Sin embargo, estas diferencias se dan en todos los grupos, no existiendo diferencias significativas entre grupos.

Gráfico 1: Porcentaje de sujetos que recuerdan un mayor número de adjetivos POSITIVOS del hemisferio izquierdo, del derecho o igual número de un hemisferio u otro.

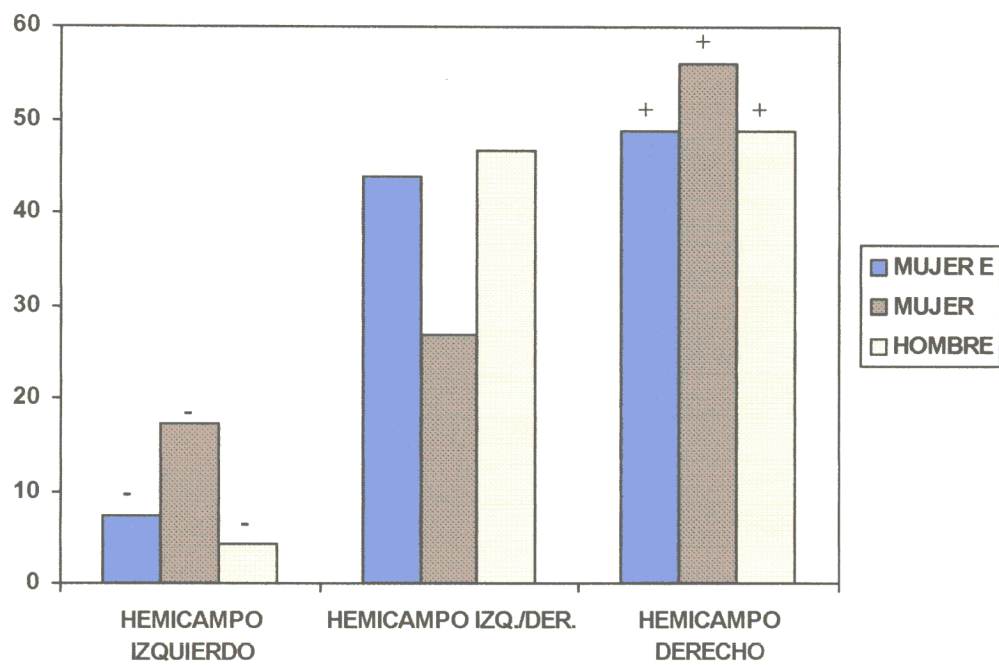
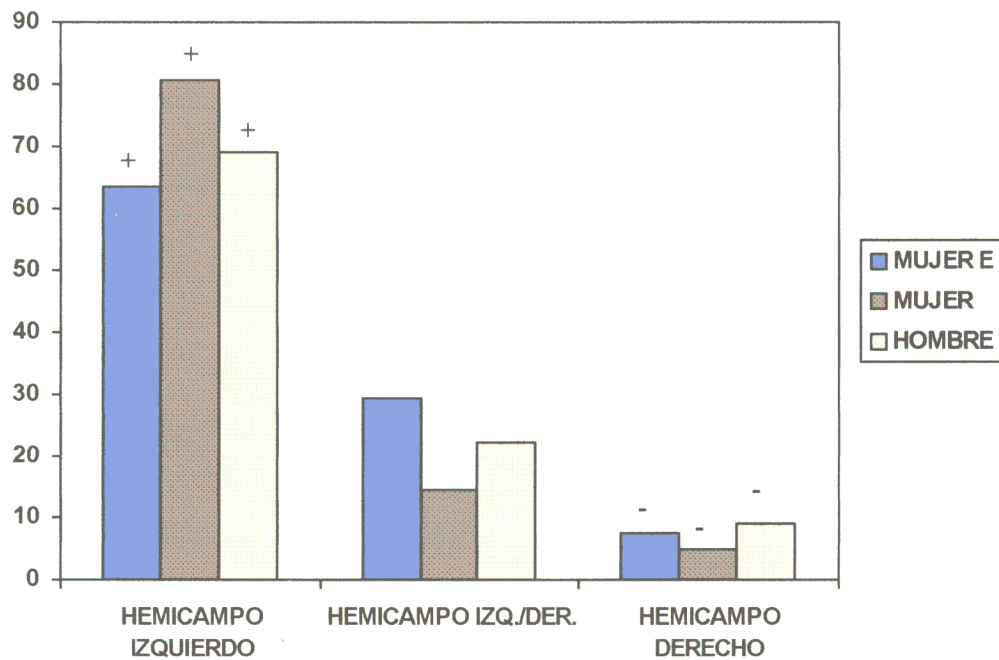


Gráfico 2: Porcentaje de sujetos que recuerdan un mayor número de adjetivos NEGATIVOS del hemisferio izquierdo, del derecho o igual número de un hemisferio u otro.



3.2.2 Mujer vs. Hombre

No se han encontrado diferencias significativas entre las palabras recordadas por la mujer y aquellas recordadas por el hombre (GRÁFICO 3). El número de sustantivos recordados por una y otra muestra no difiere significativamente, así como el número de adjetivos (GRÁFICO 4), tanto positivos como negativos (GRÁFICO 5).

En las correlaciones realizadas intergrupo, no se encuentran diferencias significativas entre el número de sustantivos y adjetivos, tanto positivos como negativos, recordados cuando estos se presentaron en un hemisferio u otro.

3.2.3 Mujer E vs. Mujer

El 70,7% de las mujeres del grupo MUJER E recordó significativamente más palabras que el grupo MUJER. Siendo esta diferencia significativa tanto mediante la prueba T ($t=3,18$; g.l.=40; $p=0,003$), como mediante la prueba Ji-Cuadrado ($F=7,13043$; g.l.=1; $p=0,007$) (GRÁFICO 3).

La media del número de sustantivos recordados ($t=3,86$; g.l.=40; $p=0,00$) (GRÁFICO 4), así como del número de adjetivos positivos ($t=0,65$; g.l.=40; $p=0,004$) y de adjetivos negativos (GRÁFICO 5) ($t=1,199$; g.l.=40; $p=0,029$) es superior en el grupo MUJER E que en el grupo MUJER.

3.2.4 Mujer E vs. Hombre

El grupo de mujeres con elevado nivel de estradiol recordó significativamente más palabras que el grupo HOMBRE (GRÁFICO 3) ($t=2,46$; g.l.=84; $p=0,016$) ($F=7,07$; g.l.=1; $p=0,008$), siendo la media de los sustantivos recordados mayor en el caso del grupo MUJER E, que en el caso de los hombres (GRÁFICO 4) ($t=2,93$; g.l.=84; $p=0,004$), y no existiendo diferencias significativas en cuanto al número de adjetivos recordados (GRÁFICO 5).

Gráfico 3: Puntuación de sujetos cuyo número de palabras recordadas en la memoria a corto plazo (MCP) es superior a la media intergrup

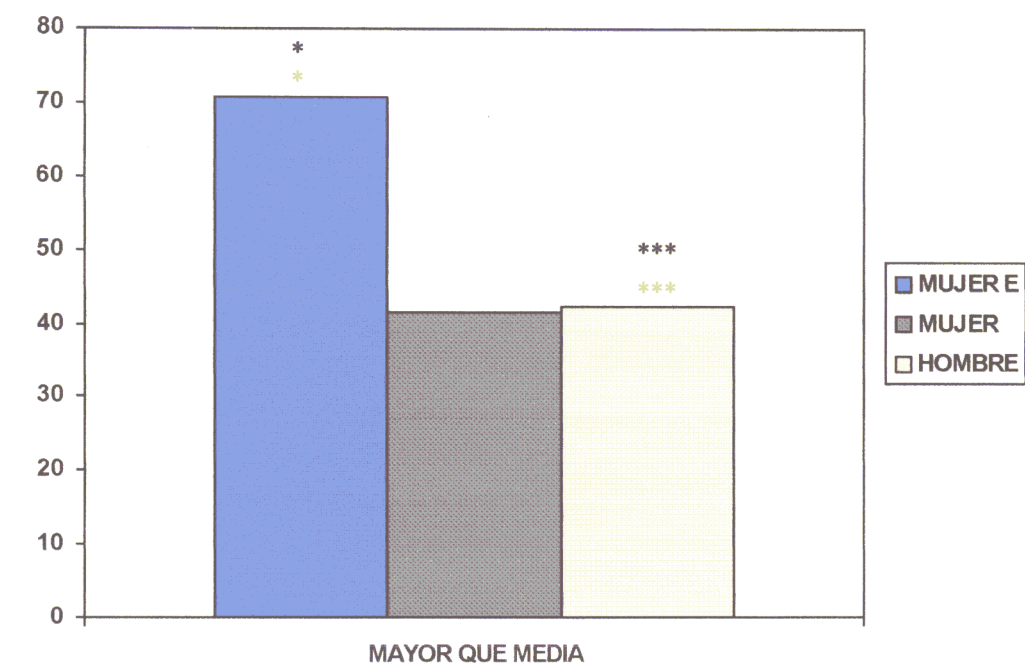


Gráfico 4: Porcentaje de sujetos que recuerdan un mayor número de sustantivos, adjetivos o igual número de sustantivos que de adjetivos de la MCP

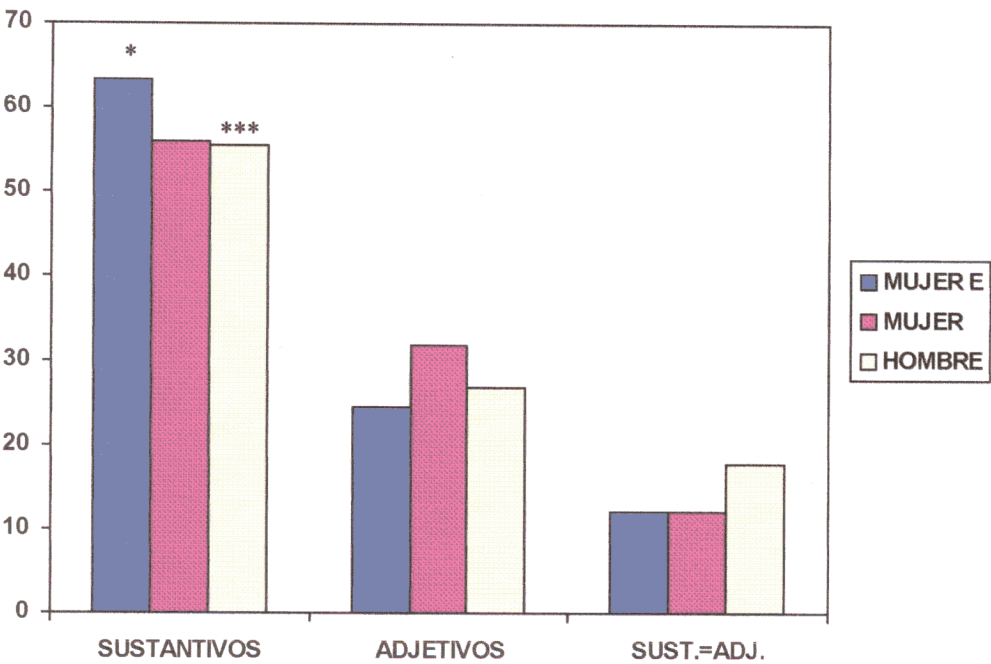
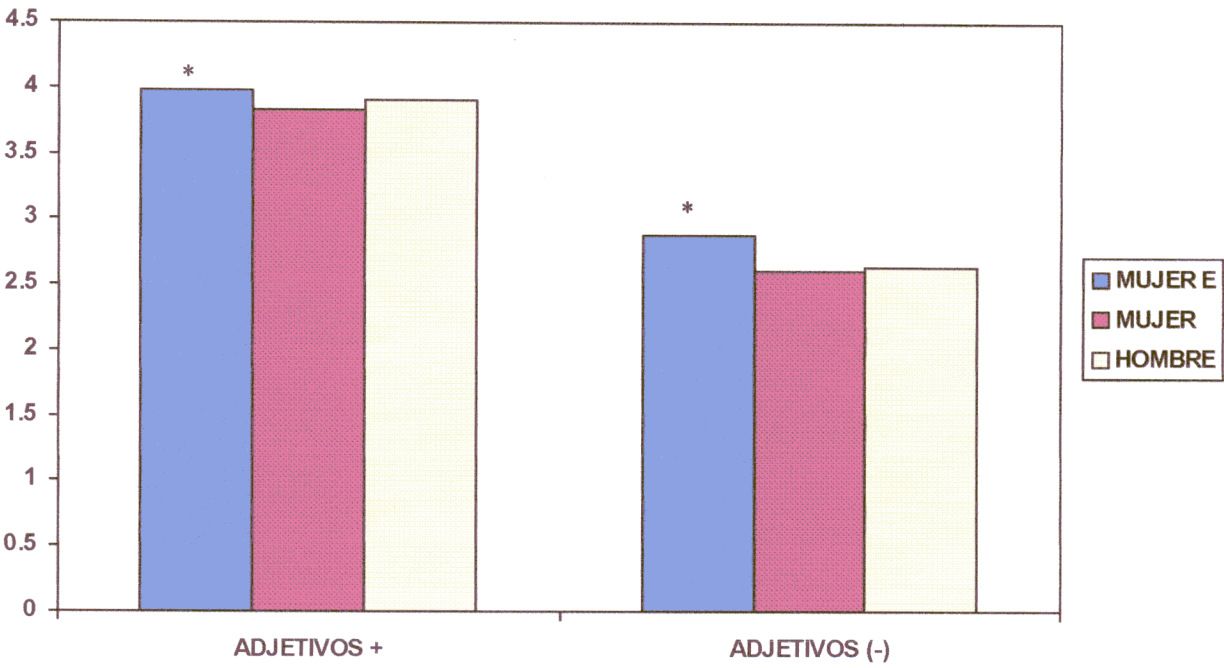


Gráfico 5: Número de adjetivos positivos y negativos recordados en la prueba de MCP



3.3 Registro sensorial. Sílabas percibidas

3.3.1 Mujer vs Hombre

Cuando se presentaron dos columnas de sílabas (una en cada hemisferio visual) en tres filas, durante 150ms, el grupo HOMBRE percibió significativamente más sílabas que el grupo mujer ($F=8,774$; g.l.=1; $p=0,003$) (GRÁFICO 6).

El grupo MUJER percibió un mayor número de sílabas pertenecientes al HcI, que el grupo HOMBRE, mientras que éste percibió un mayor número de sílabas pertenecientes al HcD ($F=13,241$; g.l.=3; $p=0,004$) (GRÁFICO 7).

3.3.2 Mujer E vs. Mujer

El grupo MUJER E percibió un mayor número de sílabas que el grupo MUJER ($t=3,04$; g.l.=40; $p=0,004$) ($F=11,57$; g.l.=1; $p=0,00067$) (GRÁFICO 6).

La media de sílabas recordadas por el HcI es significativamente mayor en el grupo MUJER E ($t=2,73$; g.l.=40; $p=0,009$), no existiendo diferencias significativas en el número de sílabas percibidas del HcD (GRÁFICO 7).

3.3.3 Mujer E vs. Hombre

No existen diferencias significativas entre el número de sílabas percibidas por ambos grupos (GRÁFICO 6). Aunque la media de sílabas percibidas por el HcI es mayor en el caso del grupo MUJER E ($t=2,59$; g.l.=84; $p=0,011$). Así mismo, el grupo HOMBRE percibió un mayor número de sílabas del HcD ($F=7,776$; g.l.=1; $p=0,05$) (GRÁFICO 7).

Gráfico 6: Porcentaje de sujetos que recuerdan un número de letras mayor a la media intergrupala.

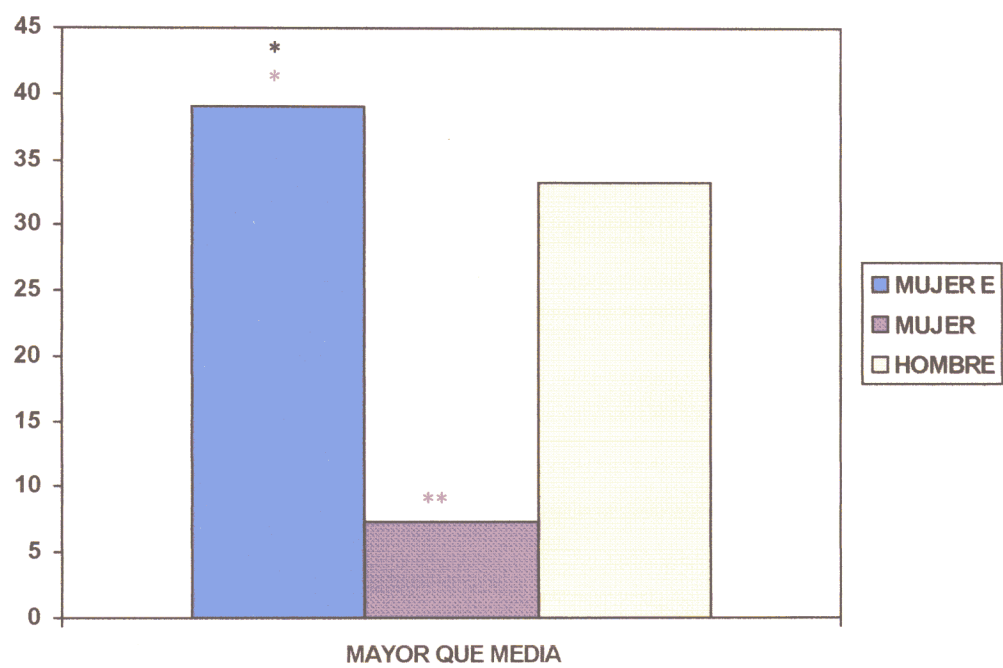
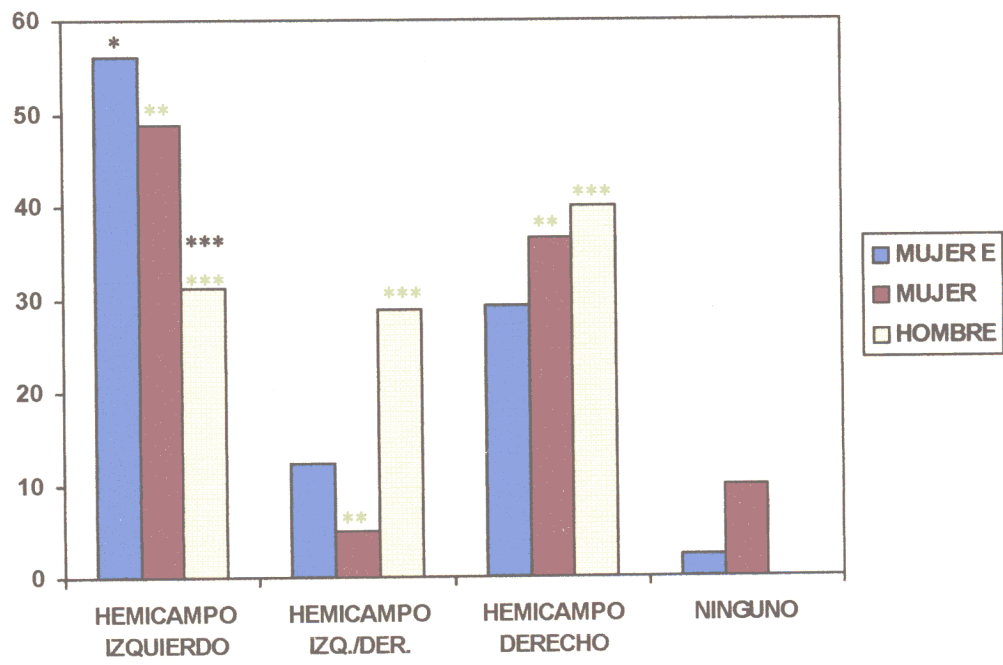


Gráfico 7: Porcentaje de sujetos que recuerdan un mayor número de letras del hemisferio izquierdo, del derecho, igual número de un hemisferio u otro o ninguna letra.



3.4 Acceso a Memoria a Largo Plazo. Respuesta evocada.

3.4.1 Diferencias intra-grupo

Las diferencias intra-grupo muestran como tanto en el caso del grupo MUJER E como en el caso del grupo MUJER se aprecia un aumento progresivo, y significativo, del número de palabras a las que accedieron de la memoria a largo plazo (MLP) cuando el intervalo entre la exposición de los estímulos aumentó. En concreto, se apreció un incremento de palabras de la MLP desde el intervalo de 300ms (en este caso el grupo MUJER no accedió a ninguna palabra de la MLP) al intervalo de 400ms. Cuando se incrementa el intervalo en 100ms más, esto es, a 500ms, el número de palabras a las que accedieron es mayor que en los dos casos anteriores (300 y 400ms). Cuando se aumenta el intervalo a 600ms el número de palabras es mayor con respecto al intervalo de 300 y 400ms, sin embargo no se observan diferencias significativas con respecto al intervalo de 500ms. (MUJER E: Intervalo (I) 300 vs. 400ms: $t=2,720$; $g.l.=40$; $p=0,01$; I 300 vs. 500ms: $t=9,374$; $g.l.=40$; $p=0,00$; I 300 vs. 600ms: $t=7,170$; $g.l.=40$; $p=0,00$; I 400 vs. 500ms: $t=7,170$; $g.l.=40$; $p=0,00$; I 400 vs. 600ms: $t=4,901$; $g.l.=40$; $p=0,00$) (MUJER: I 300 vs. 400ms: $t=3,354$; $g.l.=40$; $p=0,002$; I 300 vs. 500ms: $t=7,210$; $g.l.=40$; $p=0,00$; I 300 vs. 600ms: $t=6,040$; $g.l.=40$; $p=0,00$; I 400 vs. 500ms: $t=4,844$; $g.l.=40$; $p=0,00$; I 400 vs. 600ms: $t=5,234$; $g.l.=40$; $p=0,00$) (GRÁFICO 8).

En el caso del grupo HOMBRE se apreció un aumento significativo del número de palabra de la MLP a la que accedió cuando el intervalo aumentó de 300 a 400ms. Cuando el intervalo aumentó a 500ms también se apreció un aumento significativo de palabras con respecto al los 300 y 400ms anteriores. Sin embargo, cuando el intervalo fue de 600ms sólo se apreció un aumento significativo con respecto al intervalo de 300ms, pero no con respecto a los de 400 y 500ms. (HOMBRE: I 300 vs. 400ms:

t=4,74; g.l.=44; p=0,00; I 300 vs. 500ms: t=7,58; g.l.=44; p=0,00; I 300 vs. 600ms: t=5,38; g.l.=44; p=0,00; I 400 vs. 500ms: t=2,138; g.l.=44; p=0,038) (GRÁFICO 8).

Gráfico 8: Número de palabras recordadas en la prueba de memoria a largo plazo (MLP) cuando la duración de los intervalos entre los estímulos de cada serie fue de: 300, 400, 500 y 600ms.

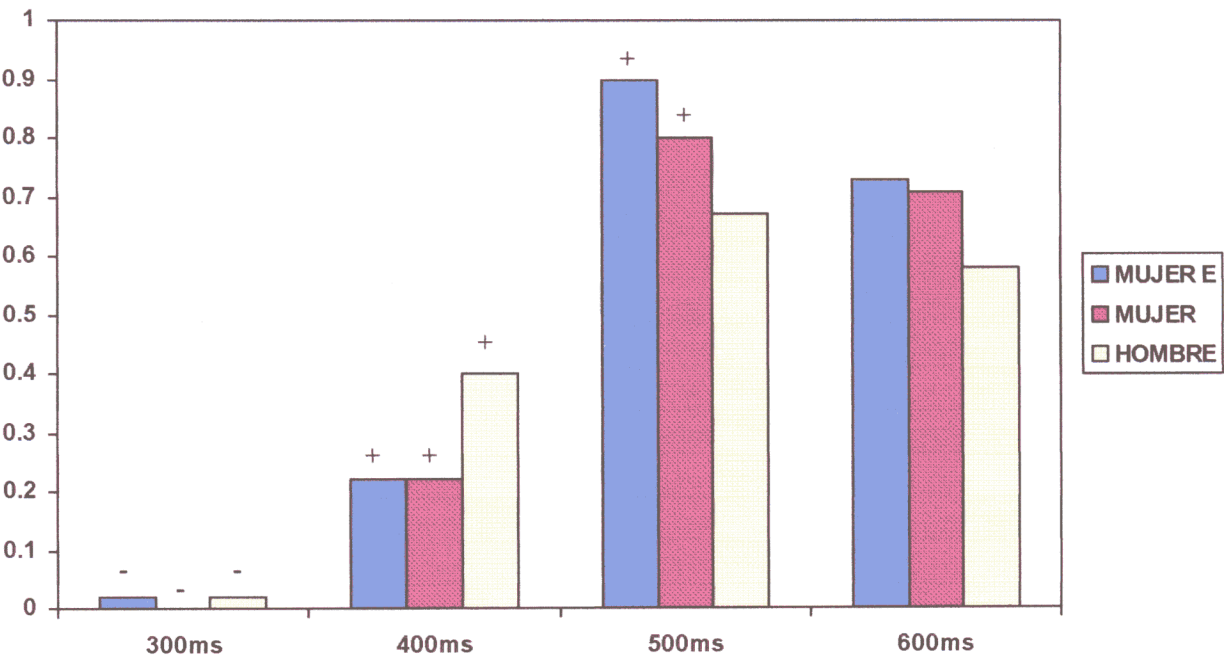
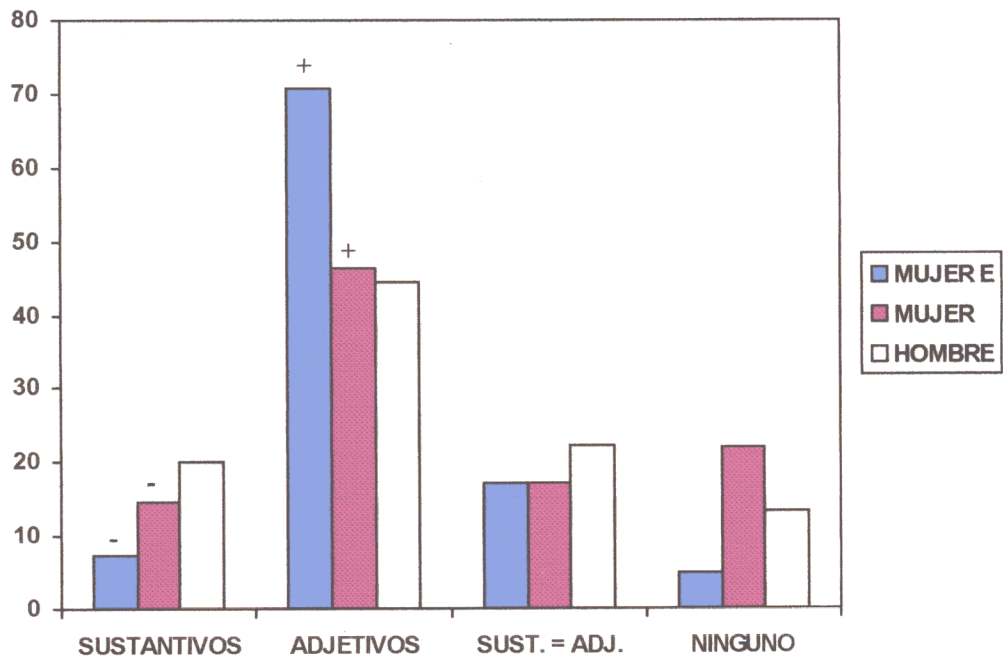


Gráfico 9: Porcentaje de sujetos que acceden a un mayor número de sustantivos, adjetivos, igual número de sustantivos que de adjetivos, o a ninguno, de la MLP.



3.4.2 Mujer vs. Hombre

Si se tiene en cuenta la duración de los intervalos entre la presentación de los estímulos (300, 400, 500 y 600ms) no existen diferencias significativas entre el número de palabras de la MLP a las que acceden ambos grupos.

El grupo HOMBRE accedió a más adjetivos negativos y a menos adjetivos positivos del MLP que el grupo MUJER ($F=8,758$; $g.l.=3$; $p=0,033$), no existiendo diferencias significativas en cuanto al número de sustantivos (GRÁFICO 10).

3.4.3 Mujer E vs. Mujer

El número de palabras de la MLP a las que accedieron ambos grupos es similar tomando como criterio la duración de los intervalos entre la presentación de los estímulos, no siendo significativo cuando el intervalo fue de 300, 400, 500 ó 600ms.

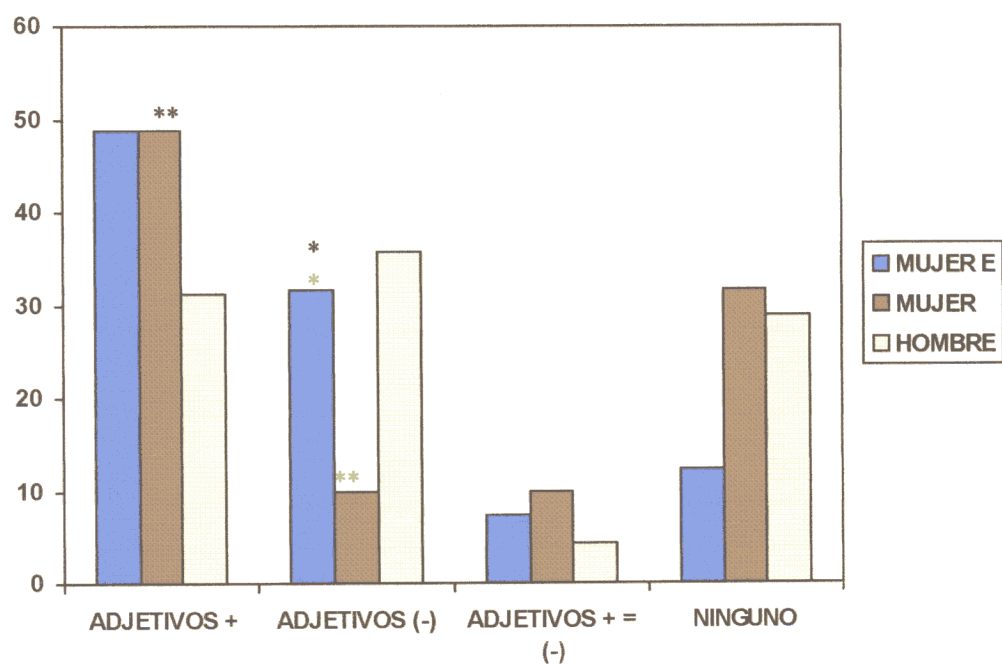
El número de adjetivos negativos de la MLP a los que accedió el grupo MUJER E es significativamente mayor, que aquellos a los que accedió el grupo MUJER ($F=8,46312$; $g.l.=3$; $p=0,03735$), no existiendo diferencias significativas en el caso de los adjetivos positivos y de los sustantivos (GRÁFICO 10).

3.4.4 Mujer E vs. Hombre

No existieron diferencias significativas en el número de palabras de la MLP a los que accedieron ambos grupos, cuando se evalúa en función de los intervalos de exposición entre estímulos (300, 400, 500 y 600ms).

No existieron diferencias significativas en cuanto al número de adjetivos positivos, negativos o sustantivos de la MLP a los que acceden ambos grupos (GRÁFICO 10).

Gráfico 10: Porcentaje de sujetos que acceden a un mayor número de adjetivos positivos, negativos, igual número de adjetivos positivos que negativos, o a ninguno, de la MLP.

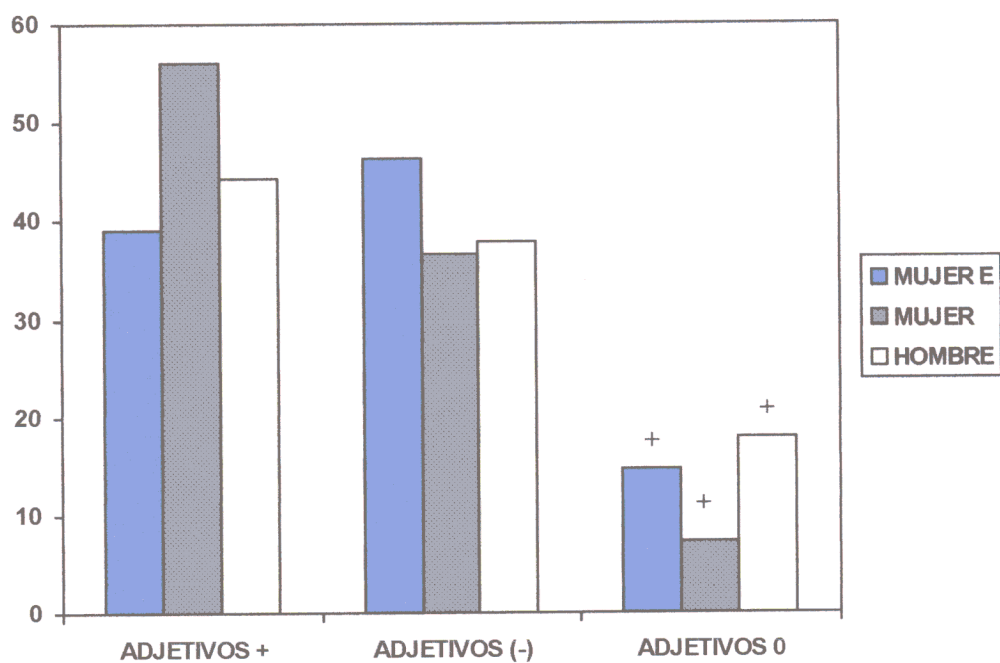


3.5 Attribution Emotional to Facial Stimuli

3.5.1 Differences within-group

The number of positive, negative and neutral attributions within each group is similar in the three groups, no significant differences when the comparisons between the within-group means. As well, all groups took more time in making neutral attributions than positive (MUJER E: $t=2,7$; $g.l.=40$; $p=0,01$ / MUJER: $t=3,77$; $g.l.=40$; $p=0,001$ / HOMBRE: $t=3,49$; $g.l.=44$; $p=0,001$) or negative (MUJER E: $t=2,56$; $g.l.=40$; $p=0,014$ / MUJER: $t=2,54$; $g.l.=40$; $p=0,015$ / HOMBRE: $t=2,85$; $g.l.=44$; $p=0,007$) (GRÁFICO 11).

Gráfico 11: Porcentaje de sujetos que tardan menos tiempo en hacer atribuciones emocionales positivas (+), negativas (-) o neutras (0), a los estímulos faciales.



3.5.2 Mujer vs. Hombre

El grupo HOMBRE hizo más atribuciones negativas y menos positivas que el grupo MUJER ($F=8,336$; g.l.=3; $p=0,04$) (GRÁFICO 12).

Así mismo, el grupo HOMBRE tardó significativamente menos en hacer atribuciones positivas ($F=9,074$; g.l.=1; $p=0,003$) ($t=3,82$; g.l.=61,54; $p=0,00$) negativas ($t=2,88$; g.l.=54,56; $p=0,006$) y neutras ($F=10,871$; g.l.=2; $p=0,004$) ($t=3,63$; g.l.=57,17; $p=0,001$) (GRÁFICO 13).

3.5.3 Mujer E vs. Mujer

El grupo MUJER E realizó menos atribuciones positivas ($F=5,25641$; g.l.=1; $p=0,02187$) que el grupo MUJER (GRÁFICO 12).

El tiempo empleado en hacer atribuciones negativas ($t=2,22$; g.l.=40; $p=0,0032$) y neutras ($t=3,65$; g.l.=40; $p=0,001$) es menor en el grupo MUJER E que en grupo MUJER, no existiendo diferencias significativas en cuanto al tiempo empleado en hacer atribuciones positivas (GRÁFICO 13).

3.5.4 Mujer E vs. Hombre

No existen diferencias significativas en cuanto al tipo de atribución realizada (GRÁFICO 12).

Sin embargo, el grupo HOMBRE tardó significativamente menos tiempo en hacer atribuciones positivas que el grupo MUJER E ($t=2,81$; g.l.=84; $p=0,006$) ($F=4,592$; g.l.=1; $p=0,032$) no existiendo diferencias significativas en cuanto al tiempo empleado en hacer atribuciones neutras y negativas (GRÁFICO 13).

Gráfico 12: Porcentaje de sujetos que realizan un número mayor de atribuciones emocionales positivas (+), negativas (-) o neutras (0).

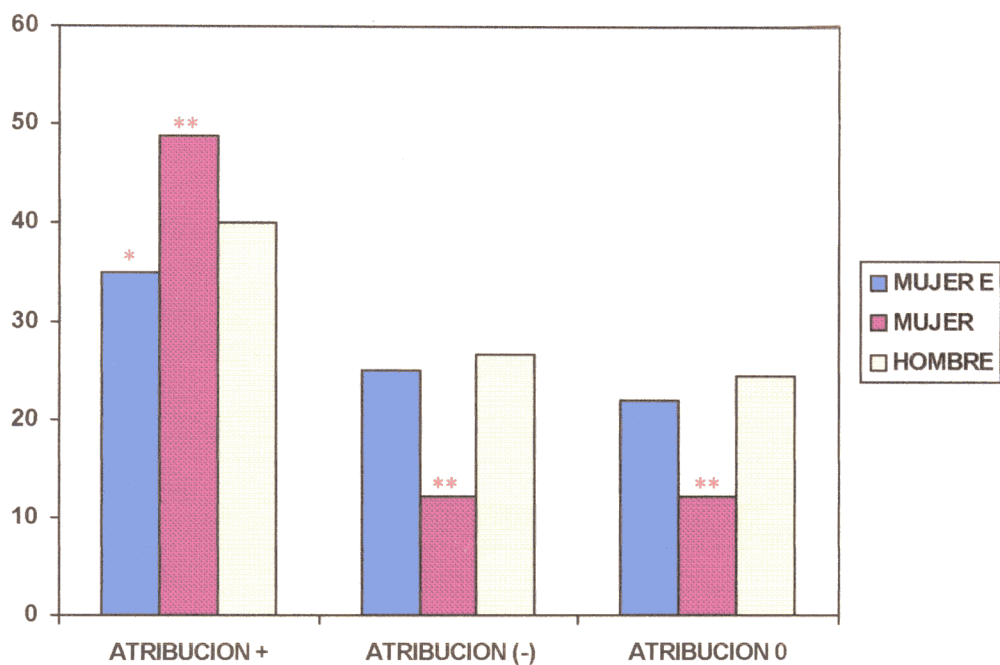
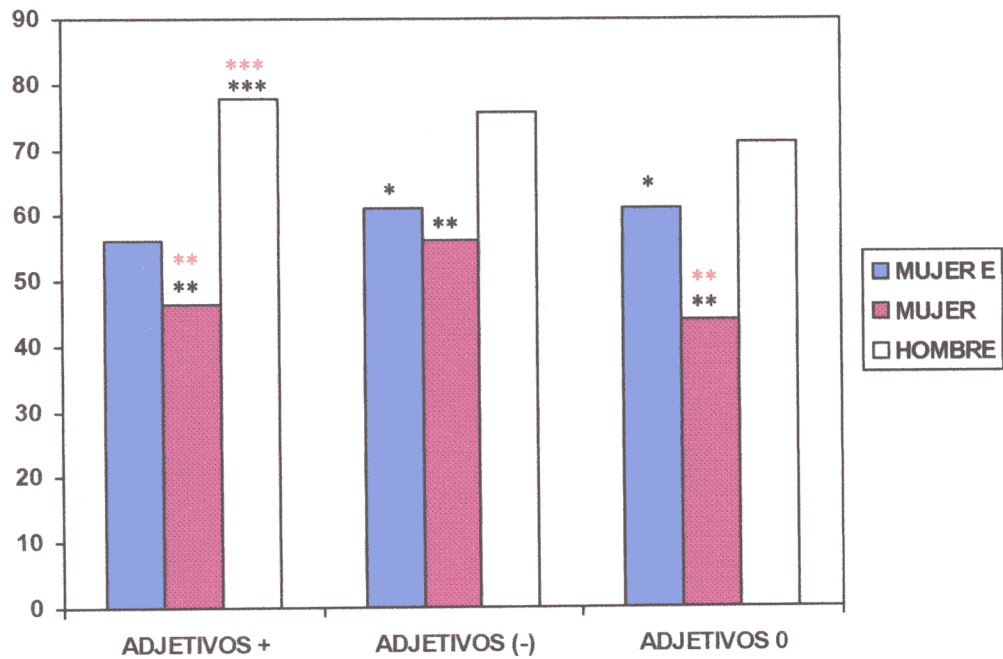


Gráfico 13: Porcentaje de sujetos que tardan un tiempo inferior a la media intergrupar en realizar atribuciones emocionales positivas (+), negativas (-) y neutras a los estímulos faciales.



3.6 *Tiempo empleado en realizar atribuciones emocionales a estímulos faciales vs. atribuciones emocionales a estímulos faciales con interferencia semántica*

3.6.1 Diferencias intra-grupo

A través de las comparaciones intra-grupo, mediante la prueba T de comparación de medias entre muestras, se observó que tanto el grupo MUJER E como el grupo MUJER y el grupo HOMBRE, tardaron significativamente más tiempo en realizar atribuciones faciales cuando los estímulos se presentaron junto a una interferencia semántica, que cuando éstos se presentaron sin interferencia. Tanto cuando el tipo de atribución realizada por los sujetos a los estímulos faciales fue positiva (GRÁFICO 14) (MUJER E: $t=2,719$; g.l.=40; $p=0,010$ / MUJER: $t=3,140$; g.l.=40; $p=0,003$ / HOMBRE: $t=4,953$; g.l.=44; $p=0,00$), como negativa (GRÁFICO 15) (MUJER E: $t=2,298$; g.l.=40; $p=0,007$ / MUJER: $t=2,474$; g.l.=40; $p=0,018$ / HOMBRE: $t=3,469$; g.l.=44; $p=0,001$) o neutra (GRÁFICO 16) (MUJER E: $t=4,954$; g.l.=40; $p=0,00$ / MUJER: $t=3,819$; g.l.=40; $p=0,00$ / HOMBRE: $t=2,675$; g.l.=44; $p=0,01$).

Gráfico 14: Tiempo empleado en realizar atribuciones POSITIVAS a los estímulos faciales (SIN INTERFERENCIA) vs. a los estímulos faciales presentados junto a un interferencias semántica (CON INTERFERENCIA).

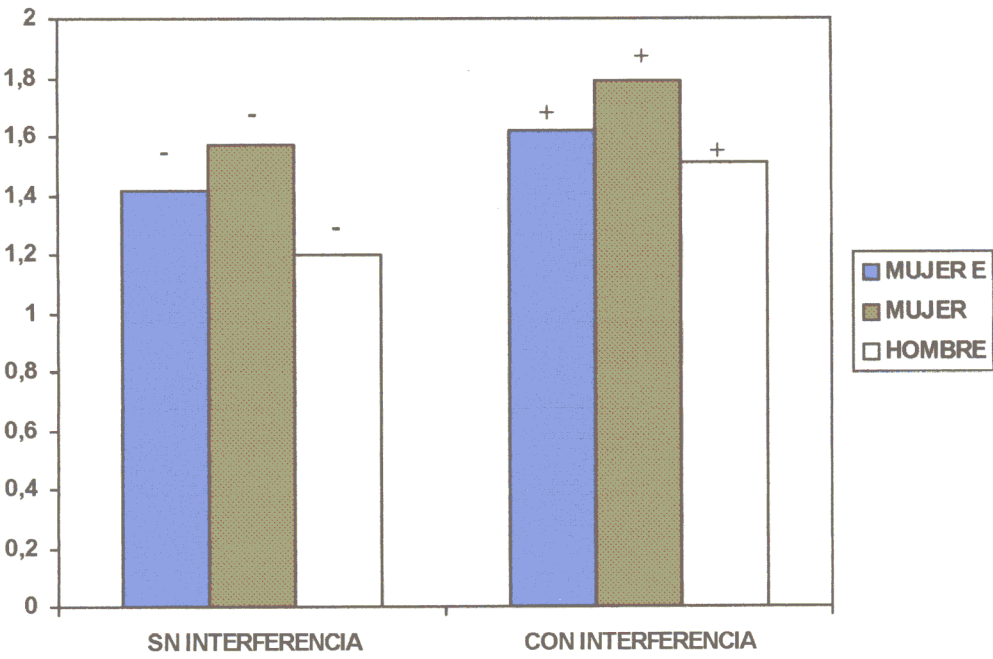


Gráfico 15: Tiempo empleado en realizar atribuciones NEGATIVAS a los estímulos faciales (SIN INTERFERENCIA) vs. a los estímulos faciales presentados junto a un interferencias semántica (CON INTERFERENCIA).

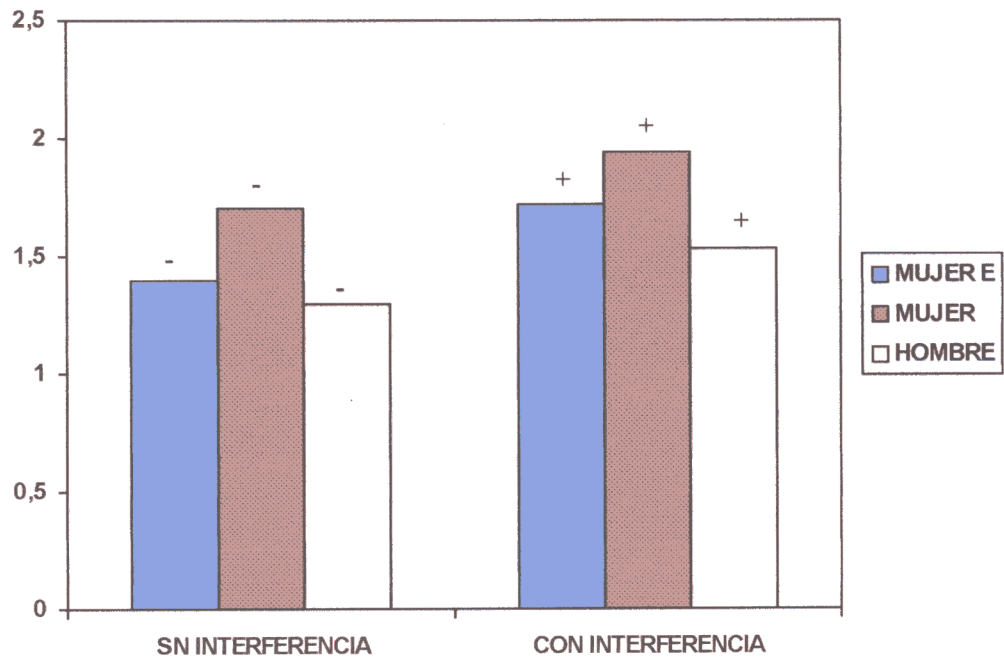
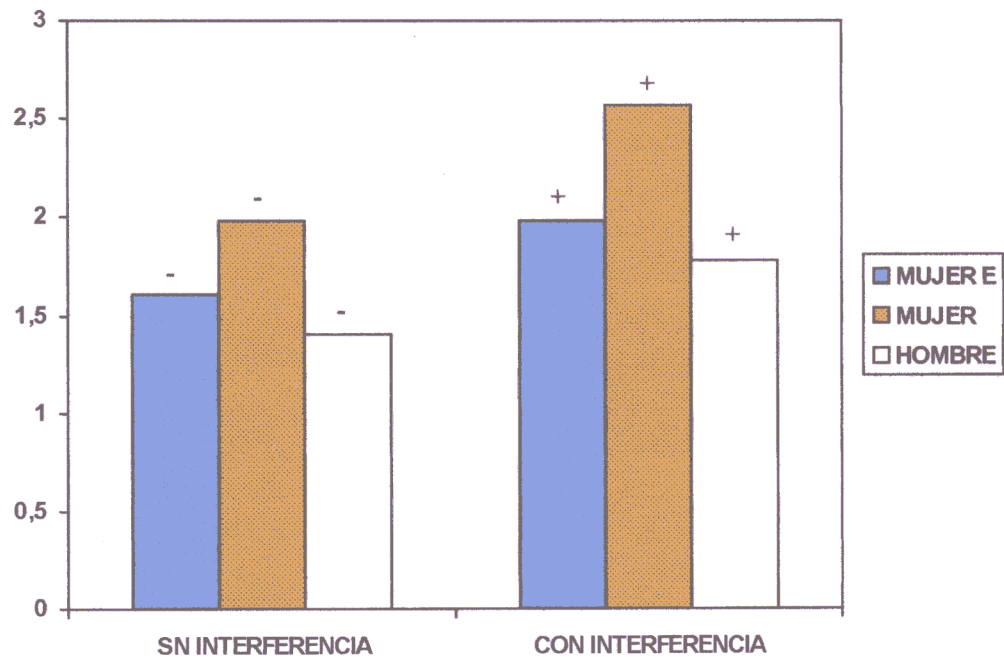


Gráfico 16: Tiempo empleado en realizar atribuciones NEUTRAS a los estímulos faciales (SIN INTERFERENCIA) vs. a los estímulos faciales presentados junto a un interferencias semántica (CON INTERFERENCIA).



3.7 Atribución emocional a estímulos faciales con interferencia semántica

3.7.1 Diferencias intra-grupo

Tanto el grupo MUJER como el grupo HOMBRE realizaron una media de atribuciones positivas mayor que de atribuciones negativas (MUJER: $t=3,02$; $g.l.=40$; $p=0,004$ / HOMBRE: $t=3,37$; $g.l.=44$; $p=0,002$).

En el grupo MUJER E no se observaron diferencias significativas entre el número de atribuciones positivas y negativas realizadas.

Los tres grupos hicieron un número menor de atribuciones neutras que positivas (MUJER E: $t=4,01$; $g.l.=40$; $p=0,00$ / MUJER: $t=7,64$; $g.l.=40$; $p=0,00$ / HOMBRE: $t=5,1$; $g.l.=44$; $p=0,00$) y que negativas (MUJER E: $t=3,02$; $g.l.=40$; $p=0,004$ / MUJER: $t=4,65$; $g.l.=40$; $p=0,00$ / HOMBRE: $t=3,48$; $g.l.=44$; $p=0,01$) (GRÁFICO 17).

Cuando la interferencia semántica denotaba un estado de ánimo positivo los tres grupos hicieron un mayor número de atribuciones positivas al estado de ánimo de la expresión facial, que negativas (MUJER E: $t=7,2$; $g.l.=40$; $p=0,00$ / MUJER: $t=7,2$; $g.l.=40$; $p=0,00$ / HOMBRE: $t=3,37$; $g.l.=44$; $p=0,002$) o que neutras (MUJER E: $t=6,18$; $g.l.=40$; $p=0,00$ / MUJER: $t=7,78$; $g.l.=40$; $p=0,00$ / HOMBRE: $t=5,1$; $g.l.=44$; $p=0,00$) (GRÁFICO 19).

Cuando la interferencia semántica denotaba un estado de ánimo negativo, el número de atribuciones faciales negativas fue mayor en los tres grupos que positivas (MUJER E: $t=5,94$; $g.l.=40$; $p=0,00$ / MUJER: $t=3,47$; $g.l.=40$; $p=0,001$ / HOMBRE: $t=3,52$; $g.l.=44$; $p=0,001$) o que neutras (MUJER E: $t=4,01$; $g.l.=40$; $p=0,00$ / MUJER: $t=6,05$; $g.l.=40$; $p=0,00$ / HOMBRE: $t=3,54$; $g.l.=44$; $p=0,001$) (GRÁFICO 19).

3.7.2 Mujer vs. Hombre

No existieron diferencias significativas en cuanto al tipo de atribución realizada por ambos grupos cuando la interferencia semántica fue positiva. Sin embargo, cuando ésta fue negativa el grupo HOMBRE hizo un número significativamente menor de atribuciones neutras que el grupo MUJER ($t=2,0$; g.l.=84; $p=0,048$) (GRÁFICO 19).

En general, el grupo HOMBRE tardó significativamente menos en hacer atribuciones emocionales negativas ($t=2,04$; g.l.=84; $p=0,045$) y neutras ($t=3,90$; g.l.=84; $p=0,00$) que el grupo MUJER (GRÁFICO 18).

Por otra parte cuando la interferencia semántica fue positiva el grupo HOMBRE tardó significativamente menos en hacer atribuciones faciales, tanto positivas ($t=2,46$; g.l.=84; $p=0,016$) como negativas ($t=13,36$; g.l.=84; $p=0,00$) o neutras ($t=7,87$; g.l.=84; $p=0,00$) que el grupo MUJER (GRÁFICO 20).

Cuando la interferencia semántica fue negativa el grupo HOMBRE tardó aproximadamente el mismo tiempo en hacer atribuciones faciales positivas que el grupo MUJER. Sin embargo, el grupo HOMBRE tardó menos tiempo en hacer atribuciones faciales negativas ($t=3,07$; g.l.=84; $p=0,003$) y neutras ($t=7,24$; g.l.=84; $p=0,00$) que el grupo MUJER (GRÁFICO 20).

3.7.3 Mujer E vs. Mujer

El grupo MUJER E hizo un menor número de atribuciones faciales positivas que el grupo MUJER ($t=2,66$; g.l.=40; $p=0,011$), así como un mayor número de atribuciones faciales neutras ($t=2,36$; g.l.=40; $p=0,023$), no existiendo diferencias significativas en cuanto al número de atribuciones faciales negativas (GRÁFICO 17).

Cuando la interferencia semántica fue negativa el grupo MUJER E hizo un menor número de atribuciones faciales positivas ($t=3,15$; g.l.=40; $p=0,003$) que el grupo

MUJER. No existiendo diferencias significativas cuando la interferencia semántica fue positiva (GRÁFICO 19).

En general, el grupo MUJER E tardó significativamente menos tiempo en hacer atribuciones emocionales negativas ($t=3,34$; g.l.=84; $p=0,001$) y neutras ($t=13,36$; g.l.=84; $p=0,00$), que el grupo MUJER (GRÁFICO 18).

Por otra parte, cuando la interferencia semántica fue positiva el grupo MUJER E tardó significativamente menos tiempo que el grupo MUJER en hacer atribuciones faciales neutras ($t=11,57$; g.l.=40; $p=0,00$) (GRÁFICO 20).

Cuando la interferencia semántica fue negativa el grupo MUJER E tardó significativamente menos tiempo en hacer atribuciones faciales tanto negativas ($t=2,5$; g.l.=40; $p=0,016$) como neutras($t=13,15$; g.l.=40; $p=0,00$) (GRÁFICO 20).

3.7.4 Mujer E vs. Hombre

El grupo MUJER E hizo un número significativamente mayor de atribuciones neutras a los estímulos faciales con interferencia semántica que el grupo HOMBRE ($t=2,53$; g.l.=84; $p=0,013$) (GRÁFICO 17).

Cuando la interferencia semántica fue negativa el número de atribuciones faciales neutras fue menor en el grupo HOMBRE ($t=3,45$; g.l.=84; $p=0,001$) que en el grupo MUJER E. No existiendo diferencias significativas cuando la interferencia semántica fue positiva (GRÁFICO 19).

En general, no se encuentran diferencias significativas en el tiempo empleado por ambos grupos en hacer atribuciones emocionales positivas, negativas o neutras (GRÁFICO 18).

Sin embargo, cuando la interferencia semántica fue positiva el grupo HOMBRE tardó significativamente menos en hacer atribuciones faciales negativas que el grupo MUJER ($t=7,45$; g.l.=84; $p=0,00$). Cuando la interferencia semántica fue negativa ambos

grupos tardaron un tiempo similar en realizar atribuciones tanto positivas como negativas o neutras (GRÁFICO 20).

Gráfico 17: Número de atribuciones positivas (+), negativas (-) y neutras (0) realizadas a los estímulos faciales presentados junto a una interferencia semántica.

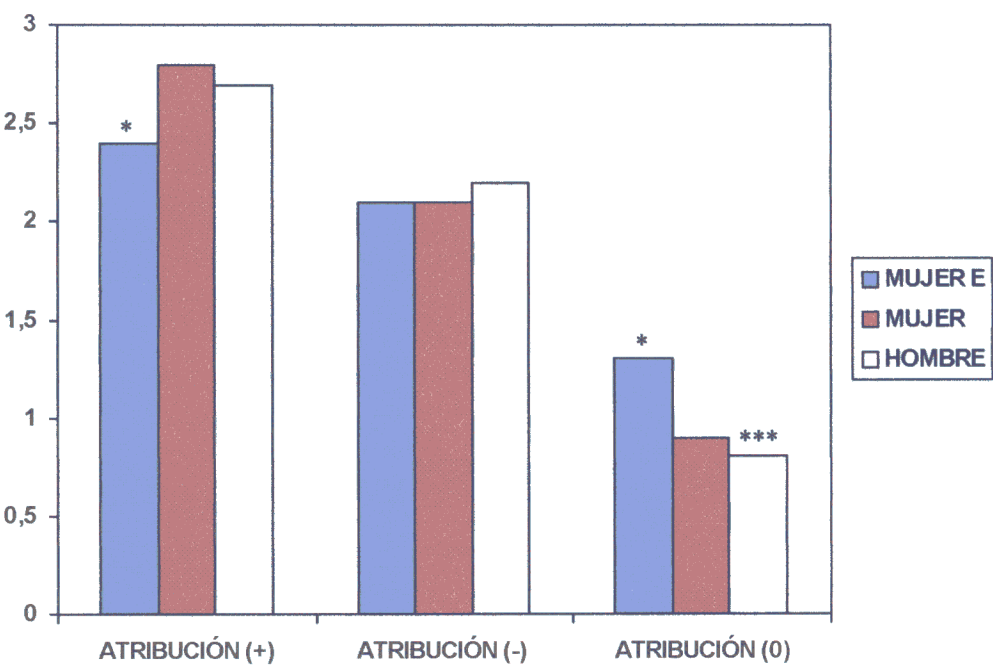


Gráfico 18: Tiempo empleado en realizar atribuciones positivas (+), negativas (-) y neutras (0) a los estímulos faciales presentados junto a una interferencia semántica.

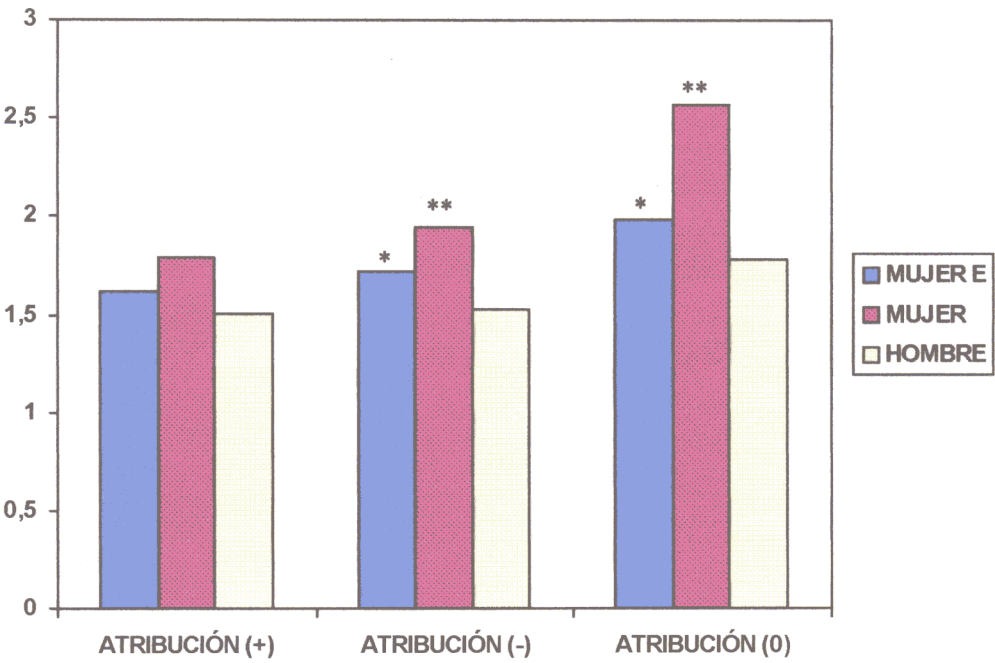


Gráfico 19: Número de atribuciones positivas (+), negativas (-) y neutras (0)
realizadas a los estímulos faciales cuando la interferencia semántica es negativa (-)
o positiva (+).

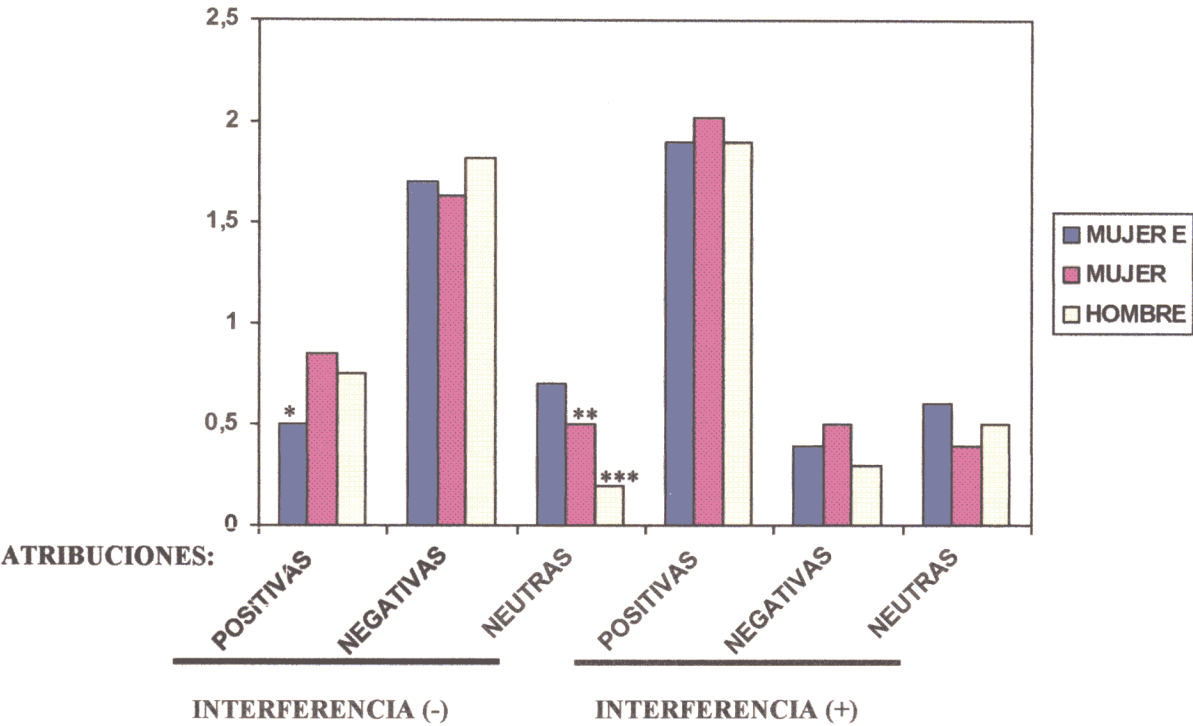
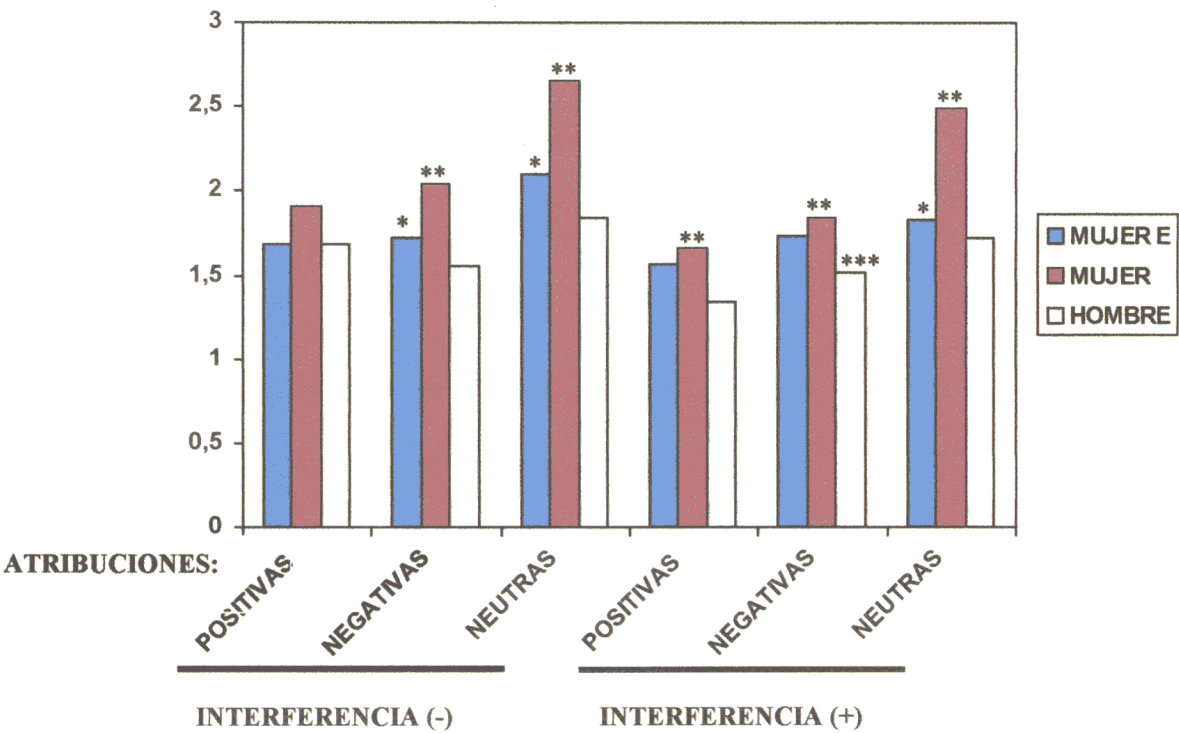


Gráfico 20: Tiempo empleado en realizar atribuciones positivas (+), negativas (-) y neutras (0) a los estímulos faciales cuando la interferencia semántica es negativa (-) o positiva (+).



3.8 Tiempo empleado en realizar atribuciones emocionales a estímulos faciales vs. atribuciones emocionales a estímulos semánticos

3.8.1 Diferencias intra-grupo

Las comparaciones de medias intra-grupo muestran que tanto el grupo MUJER E como el grupo MUJER tardaron menos tiempo en hacer atribuciones positivas (GRÁFICO 21) (MUJER E: $t=3,521$; g.l.=40; $p=0,001$ / MUJER: $t=3,190$; g.l.=40; $p=0,003$) y neutras (GRÁFICO 23) (MUJER E: $t=10,476$; g.l.=40; $p=0,00$ / MUJER: $t=6,277$; g.l.=40; $p=0,00$) cuando los estímulos fueron faciales que cuando fueron semánticos. Sin embargo, cuando realizaron atribuciones negativas el tiempo empleado, tanto en la tarea de estímulos faciales como en la de estímulos semánticos, fue el mismo (GRÁFICO 22).

Dentro del grupo HOMBRE se observó que éste tardó menos tiempo en hacer atribuciones tanto positivas (GRÁFICO 21) ($t=7,500$; g.l.=44; $p=0,00$), como negativas (GRÁFICO 22) ($t=4,086$; g.l.=44; $p=0,00$) o neutras (GRÁFICO 23) ($t=9,685$; g.l.=44; $p=0,00$) cuando los estímulos fueron faciales que cuando éstos fueron semánticos.

Gráfico 21: Tiempo empleado en realizar atribuciones emocionales POSITIVAS a estímulos semánticos (E. SEMÁNTICOS) vs. estímulos faciales (E. FACIALES).

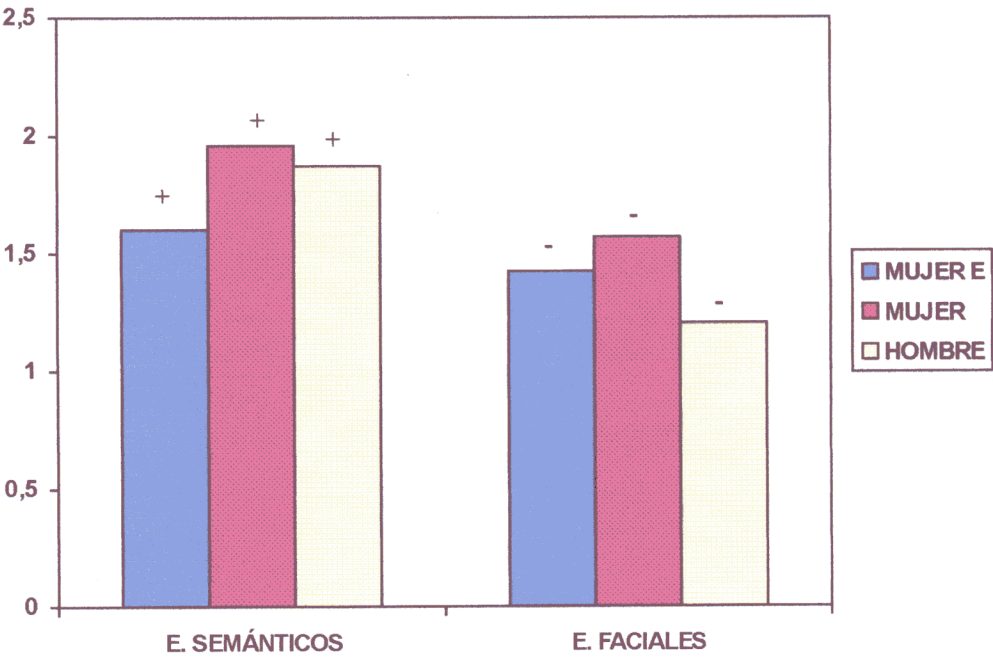


Gráfico 22: Tiempo empleado en realizar atribuciones emocionales NEGATIVAS a estímulos semánticos (E. SEMÁNTICOS) vs. estímulos faciales (E. FACIALES).

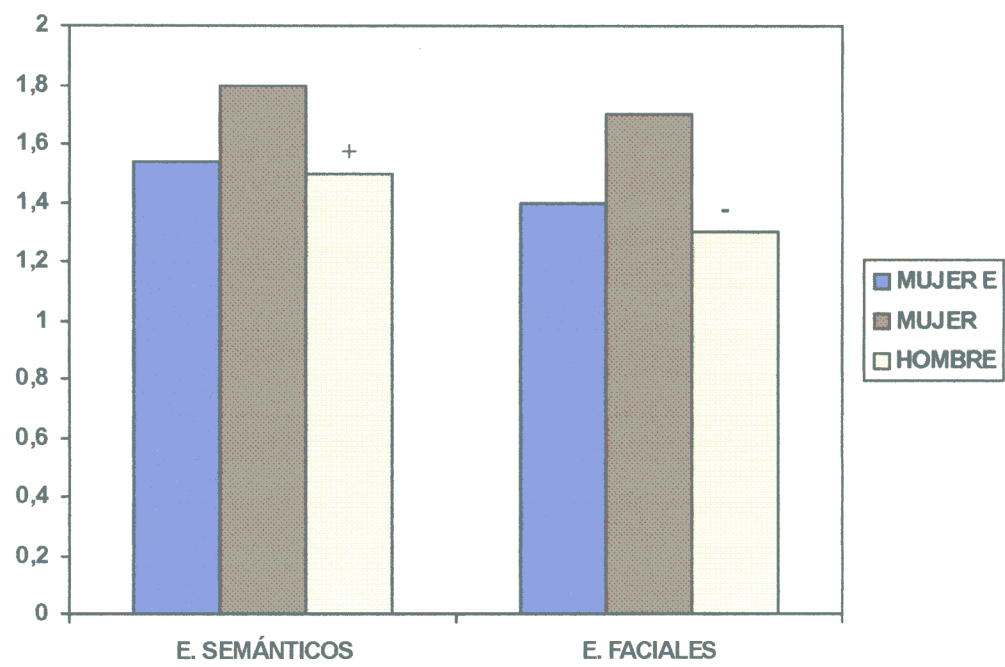
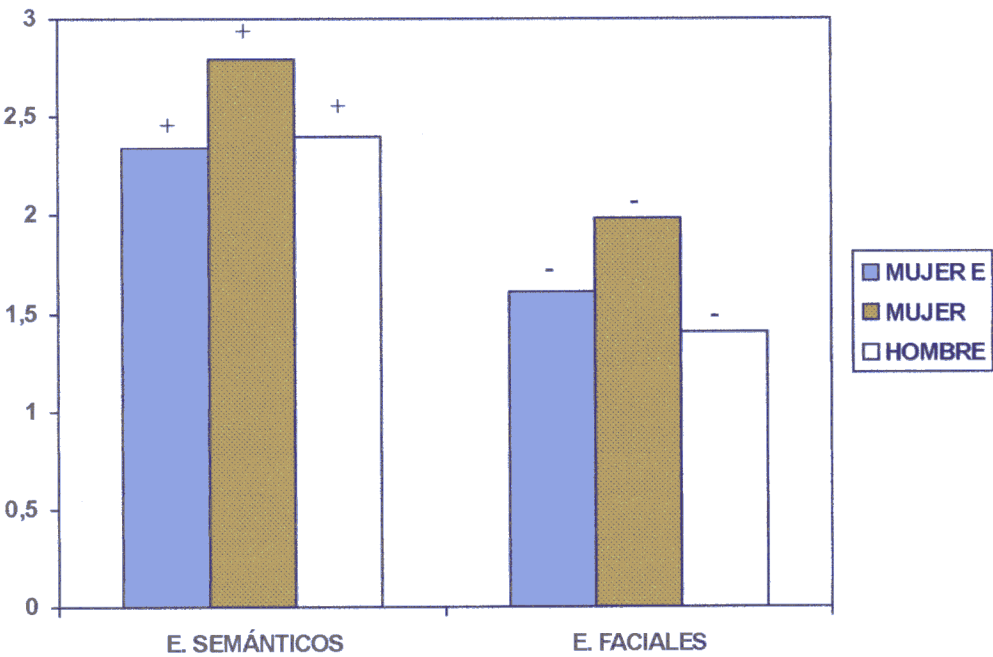


Gráfico 23: Tiempo empleado en realizar atribuciones emocionales NEUTRAS a estímulos semánticos (E. SEMÁNTICOS) vs. estímulos faciales (E. FACIALES).



3.9 Atribución Emocional a Estímulos Semánticos

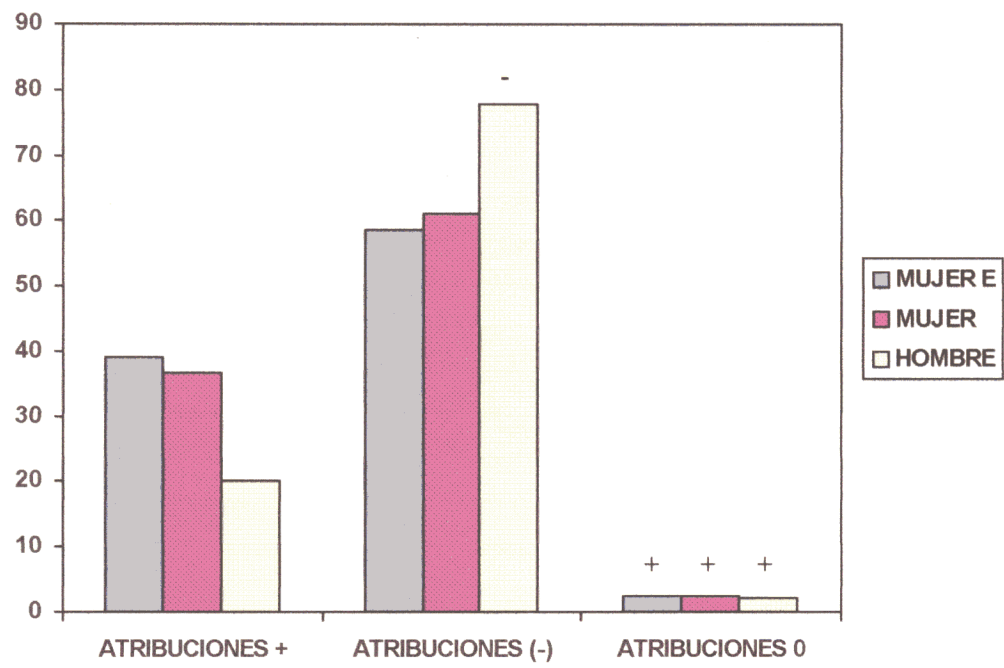
3.9.1 Diferencias intra-grupo

Las comparaciones de medias intra-grupo muestran que todos los grupos hicieron un mayor número de atribuciones negativas que positivas (MUJER E: $t=16,57$; g.l.=40; $p=0,00$ / MUJER: $t=12,18$; g.l.=40; $p=0,00$ / HOMBRE: $t=16,62$; g.l.=44; $p=0,00$) o neutras (MUJER E: $t=11,52$; g.l.=40; $p=0,00$ / MUJER: $t=10,95$; g.l.=40; $p=0,00$ / HOMBRE: $t=7,61$; g.l.=44; $p=0,00$).

Así mismo, todos los grupos emplearon más tiempo cuando realizan atribuciones neutras que positivas (MUJER E: $t=10,62$; g.l.=40; $p=0,00$ / MUJER: $t=6,27$; g.l.=40; $p=0,00$ / HOMBRE: $t=6,0$; g.l.=44; $p=0,00$) o negativas (MUJER E: $t=11,5$; g.l.=40; $p=0,00$ / MUJER: $t=10,54$; g.l.=40; $p=0,00$ / HOMBRE: $t=11,93$; g.l.=44; $p=0,00$) (GRÁFICO 24).

En el caso del grupo MUJER E y MUJER el tiempo empleado en hacer atribuciones positivas y negativas es similar, mientras que en el grupo HOMBRE el tiempo empleado en hacer atribuciones negativas fue significativamente menor ($t=4,1$; g.l.=44; $p=0,00$) que el tiempo empleado en hacer atribuciones positivas (GRÁFICO 24).

Gráfico 24: Porcentaje de sujetos que tardan menos tiempo en realizar atribuciones emocionales positivas (+), negativas (-) o neutras (0) a los estímulos semánticos.



3.9.2 Mujer vs. Hombre

No se observaron diferencias significativas en cuanto al tipo de atribución (positiva, negativa o neutra) realizada por ambos grupos (GRÁFICO 25).

El grupo HOMBRE tardó menos tiempo en hacer atribuciones negativas ($t=2,03$; g.l.=59,39; $p=0,046$) y neutras ($t=2,89$; g.l.=84; $p=0,005$) que el grupo MUJER (GRÁFICO 26).

3.9.3 Mujer E vs. Mujer

El grupo MUJER E obtuvo una media de atribuciones negativas mayor que el grupo MUJER ($t=2,13$; g.l.=40; $p=0,04$) (GRÁFICO 25).

El tiempo empleado en hacer atribuciones, tanto positivas ($t=2,56$; g.l.=40; $p=0,014$) ($F=5,125$; g.l.=1; $p=0,02358$) como negativas ($t=2,52$; g.l.=40; $p=0,016$) ($F=7,38$; g.l.=1; $p=0,0066$) o neutras ($t=6,28$; g.l.=40; $p=0,00$) ($F=6,34675$; g.l.=1; $p=0,04186$) es menor en el grupo MUJER E que en grupo MUJER (GRÁFICO 26).

3.9.4 Mujer E vs. Hombre

No existen diferencias significativas en cuanto al tipo de atribución realizada (GRÁFICO 25). Aunque el grupo MUJER E tardó menos tiempo en hacer atribuciones positivas ($t=2,6$; g.l.=84; $p=0,011$) que el grupo HOMBRE, no existiendo diferencias significativas en el caso del tiempo empleado en hacer atribuciones negativas o neutras (GRÁFICO 26).

Gráfico 25: Número de atribuciones emocionales positivas (+), negativas (-) o neutras (0) a los estímulos semánticos.

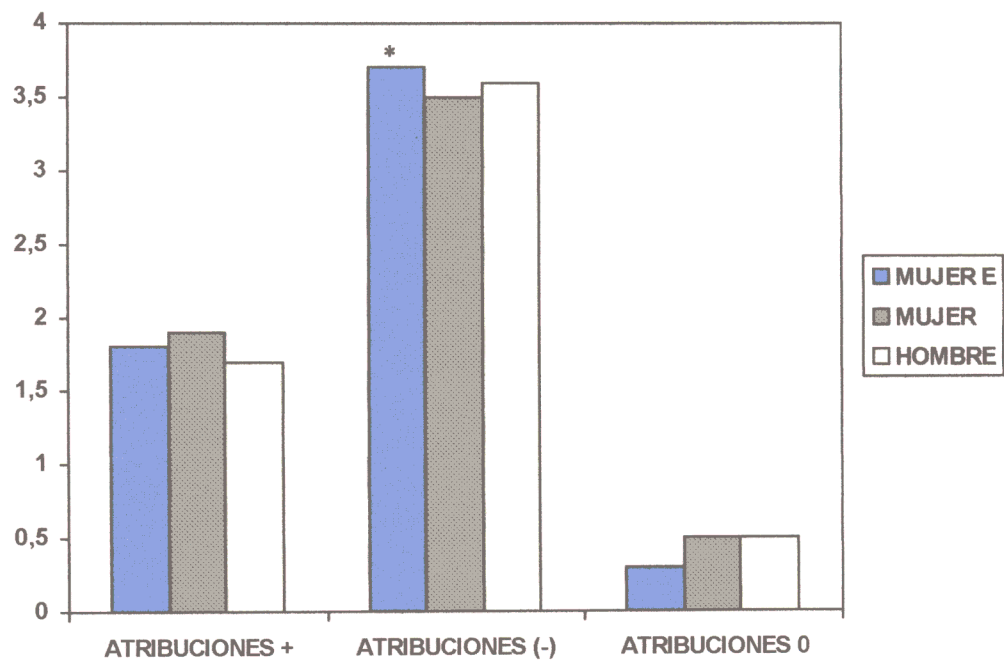
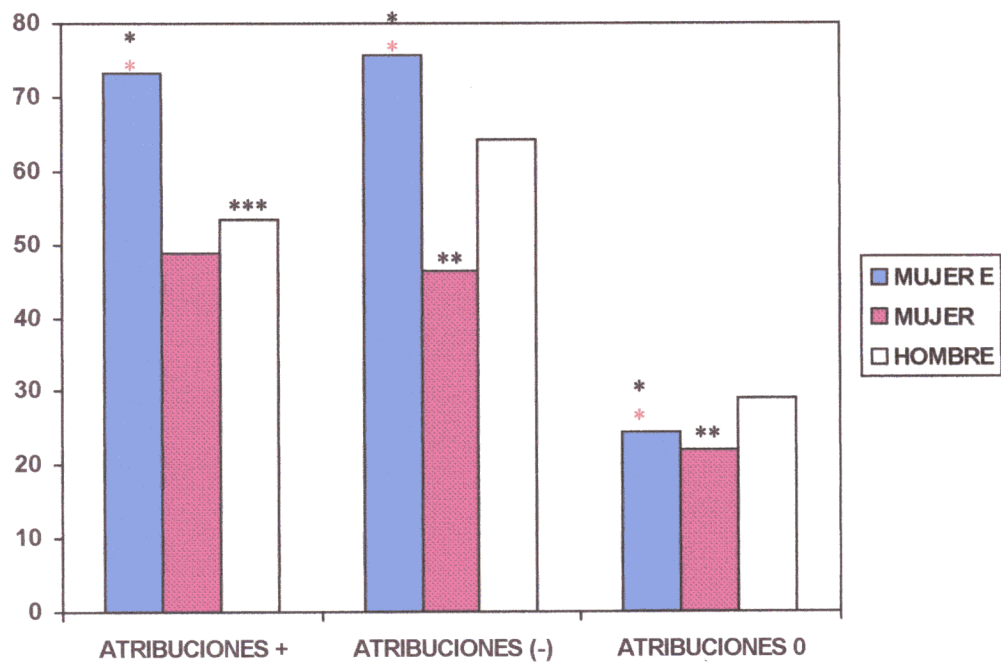


Gráfico 26: Porcentaje de sujetos que tardan un tiempo menor que la media intergrupar en realizar atribuciones emocionales positivas (+), negativas (-) o neutras (0) a los estímulos semánticos.



3.10 Tiempo empleado en realizar atribuciones emocionales a estímulos semánticos vs. atribuciones emocionales a estímulos semánticos con interferencia facial

3.10.1 Diferencias intra-grupo

Mediante la prueba T de comparación de medias entre muestras se observó que tanto el grupo MUJER E como el grupo MUJER tardaron menos tiempo en hacer atribuciones positivas (GRÁFICO 27) (MUJER E: $t=4,906$; g.l.=40; $p=0,00$ / MUJER: $t=2,303$; g.l.=40; $p=0,027$) y negativas (GRÁFICO 28) (MUJER E: $t=7,493$; g.l.=40; $p=0,00$ / MUJER: $t=4,813$; g.l.=40; $p=0,00$) cuando los estímulos fueron semánticos (sin interferencia) que cuando estos estímulos semánticos se presentaron con una interferencia facial. No hubo diferencias significativas, en ninguno de los dos grupos, cuando el tipo de atribución realizada fue neutra (GRÁFICO 29).

Dentro del grupo HOMBRE sólo se observó una diferencia significativa cuando realizaron atribuciones negativas (GRÁFICO 28), tardando menos tiempo en el caso de la presentación de estímulos semánticos sin interferencia, que en el caso de la prueba de estímulos semánticos con interferencia facial ($t=2,169$; g.l.=44; $p=0,036$).

Gráfico 27: Tiempo empleado en hacer atribuciones emocionales POSITIVAS a estímulos semánticos (SIN INTERFERENCIA) vs. estímulos semánticos con interferencia facial (CON INTERFERENCIA).

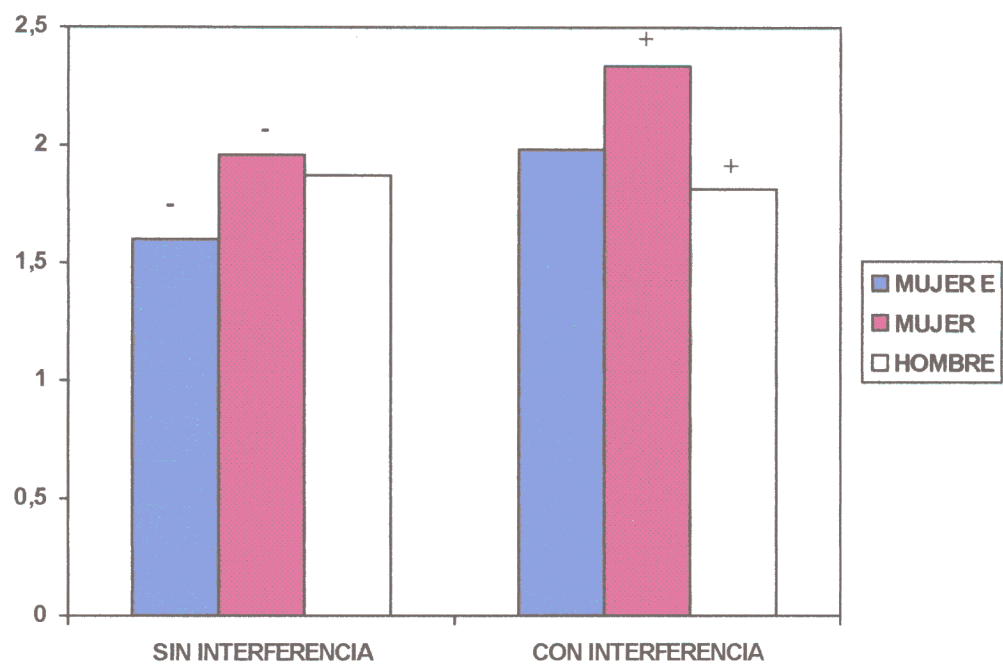


Gráfico 28: Tiempo empleado en hacer atribuciones emocionales NEGATIVAS a estímulos semánticos (SIN INTERFERENCIA) vs. estímulos semánticos con interferencia facial (CON INTERFERENCIA).

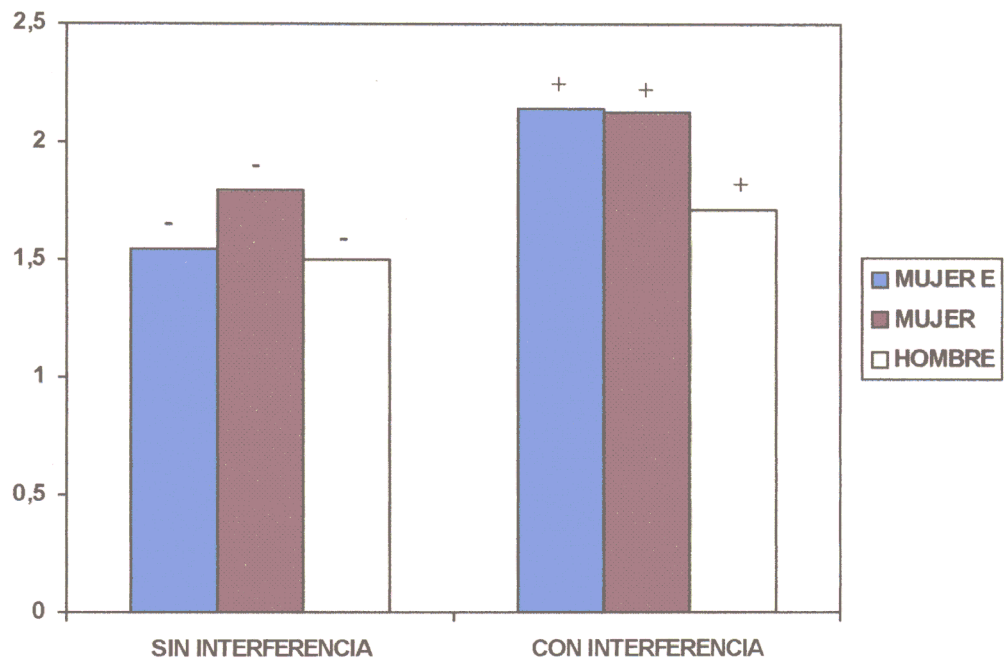
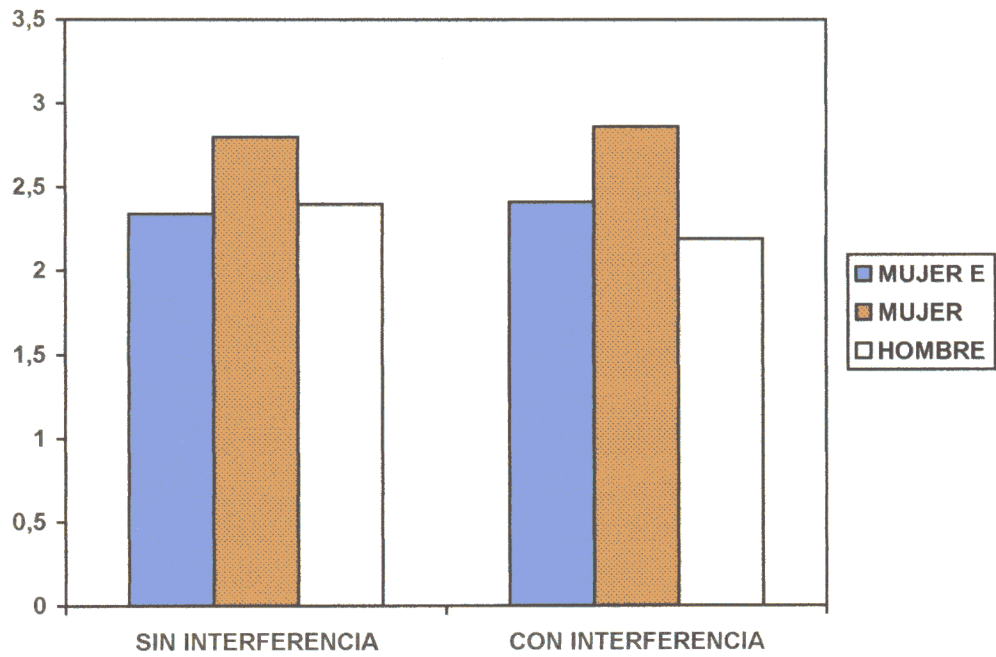


Gráfico 29: Tiempo empleado en hacer atribuciones emocionales NEUTRAS a estímulos semánticos (SIN INTERFERENCIA) vs. estímulos semánticos con interferencia facial (CON INTERFERENCIA).



3.11 Atribución emocional a estímulos semánticos con interferencia facial

3.11.1 Diferencias intra-grupo

Las comparaciones de medias intra-grupo muestran que cuando los tres grupos tuvieron que hacer una atribución emocional a los estímulos semánticos, presentados junto a estímulos faciales, todos hicieron un mayor tipo de atribuciones positivas que negativas (MUJER E: $t=3,54$; g.l.=40; $p=0,001$ / MUJER: $t=3,79$; g.l.=40; $p=0,00$ / HOMBRE: $t=3,37$; g.l.=44; $p=0,002$). En el caso del grupo HOMBRE, además, realizó un menor número de atribuciones neutras que positivas ($t=5,1$; g.l.=44; $p=0,00$) y que negativas ($t=3,48$; g.l.=44; $p=0,001$) (GRÁFICO 30).

Cuando se tiene en cuenta la valencia de la interferencia facial (si ésta fue positiva o negativa) se observó que cuando la cara expresaba un estado de ánimo positivo los tres grupos hicieron un mayor número de atribuciones positivas que negativas (MUJER E: $t=6,03$; g.l.=40; $p=0,00$ / MUJER: $t=5,84$; g.l.=40; $p=0,00$ / HOMBRE: $t=4,08$; g.l.=44; $p=0,00$) o que neutras (MUJER E: $t=2,13$; g.l.=40; $p=0,039$ / MUJER: $t=2,73$; g.l.=40; $p=0,009$ / HOMBRE: $t=2,12$; g.l.=44; $p=0,04$). No existiendo diferencias significativas cuando la expresión facial fue negativa (GRÁFICO 32).

Por otra parte, los tres grupos tardaron menos tiempo en realizar atribuciones neutras que positivas (MUJER E: $t=4,02$; g.l.=40; $p=0,00$ / MUJER: $t=5,56$; g.l.=40; $p=0,00$ / HOMBRE: $t=4,79$; g.l.=44; $p=0,00$) o que negativas (GRÁFICO 31) (MUJER E: $t=4,01$; g.l.=40; $p=0,00$ / MUJER: $t=6,73$; g.l.=40; $p=0,00$ / HOMBRE: $t=7,68$; g.l.=44; $p=0,00$), tanto cuando la interferencia facial fue positiva como negativa (GRÁFICO 33).

3.11.2 Mujer vs. Hombre

El grupo HOMBRE hizo una media de atribuciones negativas a los estímulos semánticos (con interferencia facial) mayor que el grupo MUJER ($t=2,55$; $g.l.=84$; $p=0,013$) y una media de atribuciones neutras menor que el grupo MUJER ($t=2,95$; $g.l.=84$; $p=0,005$) (GRÁFICO 30).

Cuando la interferencia (la expresión facial) fue positiva el tipo de atribución hecha a los estímulos semánticos fue la siguiente (GRÁFICO 32):

- No se observaron diferencias significativas entre los dos grupos en el número de atribuciones semánticas positivas.
- El grupo HOMBRE hizo un mayor número de atribuciones semánticas negativas que el grupo MUJER ($t=2,82$; $g.l.=84$; $p=0,006$).
- El número de atribuciones semánticas neutras fue menor en el grupo HOMBRE que en el grupo MUJER ($t=3,0$; $g.l.=84$; $p=0,004$).

Cuando la interferencia facial mostraba un estado de ánimo negativo el tipo de atribución hecha a los estímulos semánticos fue la siguiente (GRÁFICO 32):

- No se encontraron diferencia significativas en cuanto al número de atribuciones positivas y negativas de ambos grupos.
- El grupo HOMBRE hizo un número significativamente menor de atribuciones semánticas neutras que el grupo MUJER ($t=2,04$; $g.l.=84$; $p=0,045$).

En general el grupo HOMBRE tardó menos tiempo en hacer atribuciones negativas ($t=3,07$; $g.l.=84$; $p=0,003$) y neutras ($t=2,46$; $g.l.=84$; $p=0,016$) que el grupo MUJER (GRÁFICO 31).

Cuando la interferencia expresaba un estado de ánimo positivo el tiempo en hacer atribuciones emocionales a los estímulos semánticos fue el siguiente (GRÁFICO 33):

- El grupo HOMBRE tardó significativamente menos que el grupo MUJER en hacer atribuciones semánticas positivas ($t=3,86$; g.l.=84; $p=0,00$), negativas ($t=5,39$; g.l.=84; $p=0,00$) y neutras ($t=7,83$; g.l.=84; $p=0,00$).

Cuando la interferencia expresaba un estado de ánimo negativo el tiempo en hacer atribuciones emocionales a los estímulos semánticos es el siguiente (GRÁFICO 33):

- El tiempo empleado en hacer atribuciones semánticas positivas ($t=4,65$; g.l.=84; $p=0,00$), negativas ($t=5,99$; g.l.=84; $p=0,00$), y neutras ($t=3,31$; g.l.=84; $p=0,001$) es menor en el grupo HOMBRE que en el grupo MUJER.

3.11.3 Mujer E vs. Mujer

No se apreciaron diferencias significativas en el tipo de atribución emocional hecha a los estímulos semánticos cuando la interferencia facial fue positiva o cuando ésta fue negativa, entre ambos grupos (GRÁFICO 32).

Sin embargo, cuando la interferencia facial fue negativa el grupo MUJER E tardó significativamente menos en hacer atribuciones semánticas positivas ($t=4,94$; g.l.=40; $p=0,00$), y negativas que el grupo MUJER ($t=3,28$; g.l.=40; $p=0,002$). Así mismo, cuando la interferencia facial fue positiva el grupo MUJER E tardó significativamente menos en hacer atribuciones semánticas neutras ($t=5,73$; g.l.=40; $p=0,00$) que el grupo MUJER (GRÁFICO 33).

3.11.4 Mujer E vs. Hombre

El grupo HOMBRE hizo, en general, una media de atribuciones semánticas negativas mayor que el grupo MUJER E ($t=2,40$; g.l.=84; $p=0,019$) y una media de

atribuciones semánticas neutras menor ($t=2,93$; $g.l.=84$; $p=0,004$) que el grupo MUJER E (GRÁFICO 30).

Cuando la interferencia (la expresión facial) mostraba un estado de ánimo positivo el tipo de atribución semántica emocional fue la siguiente (GRÁFICO 32):

- No se apreciaron diferencias significativas en cuanto al número de atribuciones semánticas positivas.
- El grupo HOMBRE hizo un mayor número de atribuciones semánticas negativas que el grupo MUJER E ($t=2,89$; $g.l.=84$; $p=0,005$).
- El grupo HOMBRE hizo un número menor de atribuciones semánticas neutras que el grupo MUJER E ($t=2,6$; $g.l.=84$; $p=0,011$).

Cuando la interferencia facial fue negativa el tipo de atribución semántica emocional fue la siguiente (GRÁFICO 32):

- El número de atribuciones negativas y positivas hecha a los estímulos semánticos fue semejante, no existiendo diferencias significativas.
- El número de atribuciones neutras fue menor en el grupo HOMBRE que en el grupo MUJER E ($t=2,21$; $g.l.=84$; $p=0,03$).

En general, el grupo HOMBRE tardó significativamente menos tiempo en hacer atribuciones emocionales negativas que el grupo MUJER E ($t=7,24$; $g.l.=84$; $p=0,00$) (GRÁFICO 31).

Cuando la interferencia facial mostraba un estado de ánimo positivo el grupo HOMBRE tardó significativamente menos tiempo en realizar atribuciones emocionales a los estímulos semánticos de tipo positivo ($t=3,71$; $g.l.=84$; $p=0,00$) y negativo ($t=7,83$; $g.l.=84$; $p=0,00$) que el grupo MUJER E. No existiendo diferencias significativas en

cuanto al tiempo empleado en hacer atribuciones a los estímulos semánticos cuando la interferencia facial mostraba un estado de ánimo negativo (GRÁFICO 33).

Gráfico 30: Número de atribuciones positivas (+), negativas (-) y neutras (0) realizadas a los estímulos semánticos presentados junto a una interferencia facial.

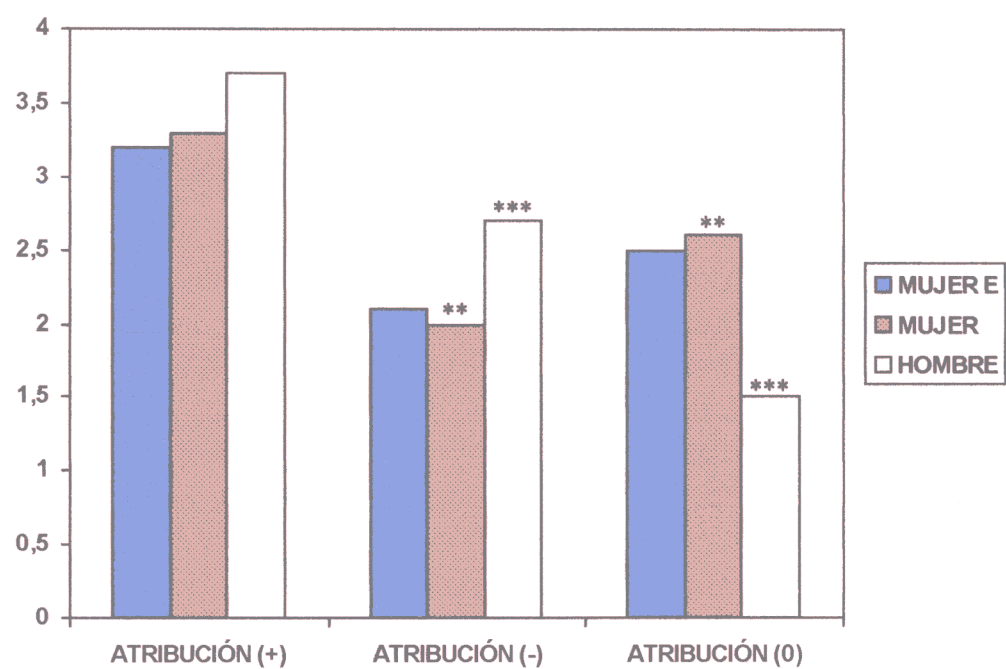


Gráfico 31: Tiempo empleado en realizar atribuciones positivas (+), negativas (-) y neutras (0) a los estímulos semánticos presentados junto a una interferencia facial.

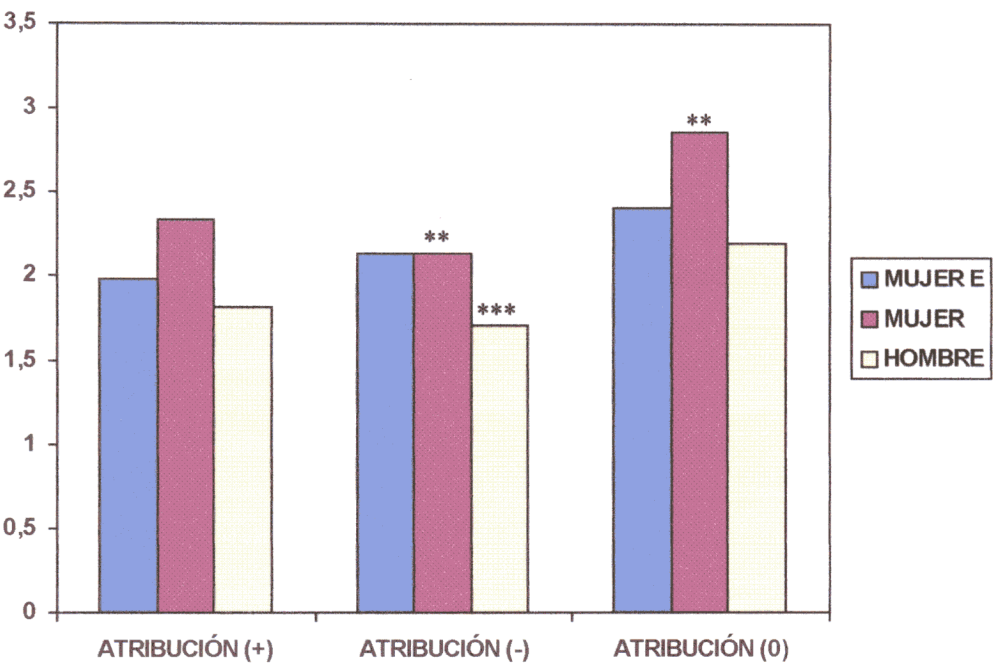


Gráfico 32: Número de atribuciones positivas (+), negativas (-) y neutras (0) realizadas a los estímulos semánticos cuando la interferencia facial es negativa (-) o positiva (+).

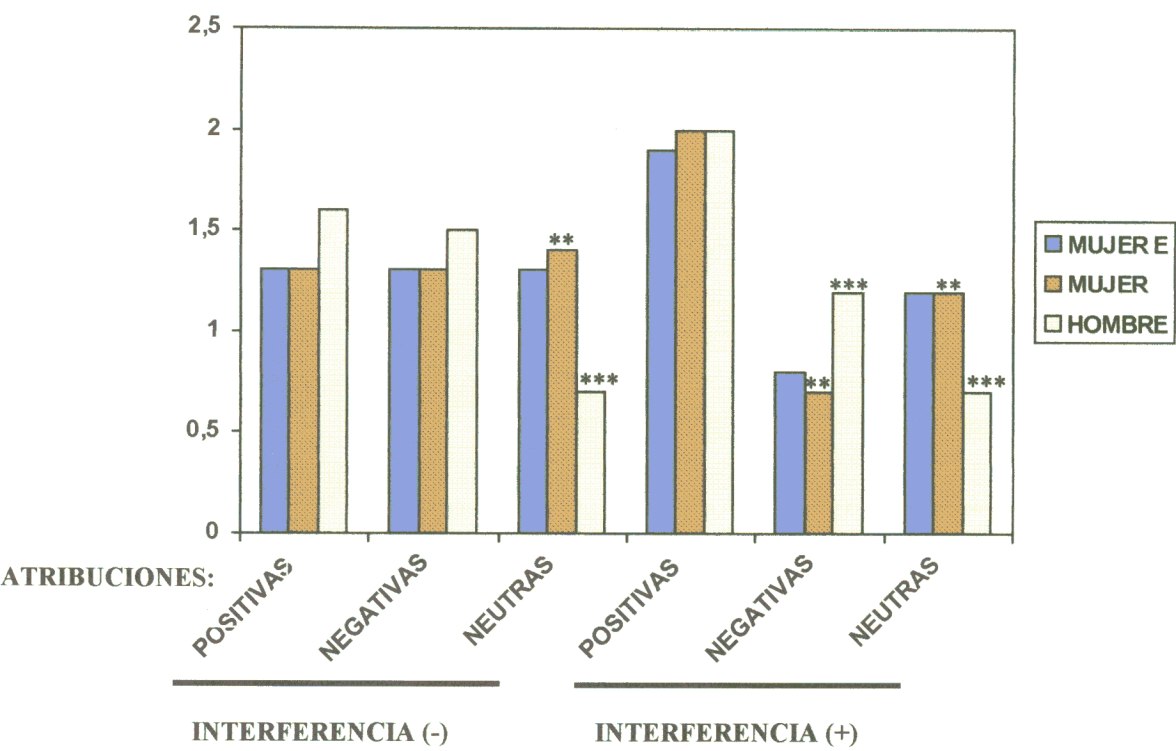
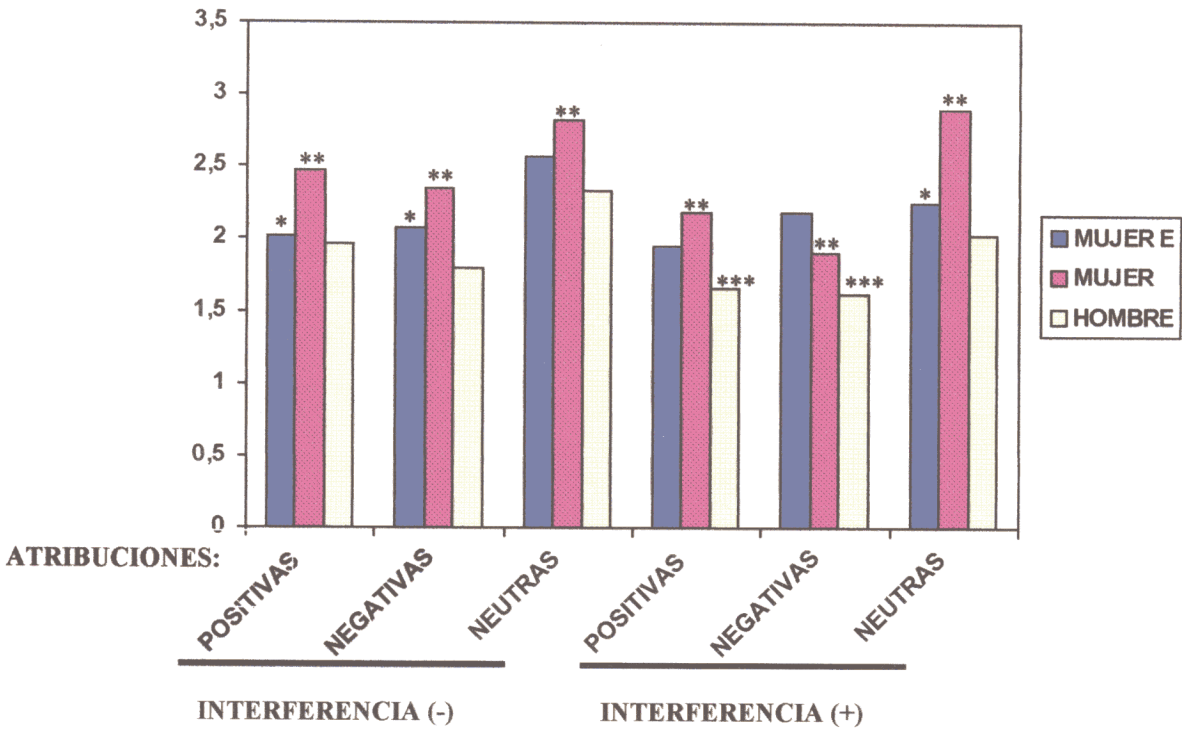


Gráfico 33: Tiempo empleado en realizar atribuciones positivas (+), negativas (-) y neutras (0) a los estímulos semánticos cuando la interferencia facial es negativa (-) o positiva (+).



3.12 Tiempo empleado en realizar atribuciones emocionales a estímulos faciales con interferencia semántica vs. atribuciones emocionales a estímulos semánticos con interferencia facial

3.12.1 Diferencias intra-grupo

Tanto el grupo MUJER E como el grupo MUJER tardaron significativamente menos tiempo en realizar atribuciones positivas (GRÁFICO 34) (MUJER E: $t=5,321$; g.l.=40; $p=0,00$ / MUJER: $t=5,259$; g.l.=40; $p=0,00$), negativas (GRÁFICO 35) (MUJER E: $t=4,585$; g.l.=40; $p=0,00$ / MUJER: $t=2,465$; g.l.=40; $p=0,018$) y neutras (GRÁFICO 36) (MUJER E: $t=4,984$; g.l.=40; $p=0,00$ / MUJER: $t=4,813$; g.l.=40; $p=0,00$) cuando la atribución emocional se refería a estímulos faciales con interferencia semántica que cuando se refería a estímulos semánticos con interferencia facial.

En el caso del grupo HOMBRE éste tardó significativamente menos tiempo en hacer atribuciones positivas (GRÁFICO 34) ($t=7,915$; g.l.=44; $p=0,00$) y neutras (GRÁFICO 36) ($t=7,98$; g.l.=44; $p=0,00$) cuando los estímulos fueron faciales con interferencia semántica que cuando fueron semánticos con interferencia facial, no hallándose diferencias significativas cuando el tipo de atribución realizada fue negativa (GRÁFICO 35).

Gráfico 34: Tiempo empleado en realizar atribuciones POSITIVAS a los estímulos (E.) semánticos presentados junto a una interferencia facial vs. a los estímulos faciales presentados junto a una interferencia semántica.

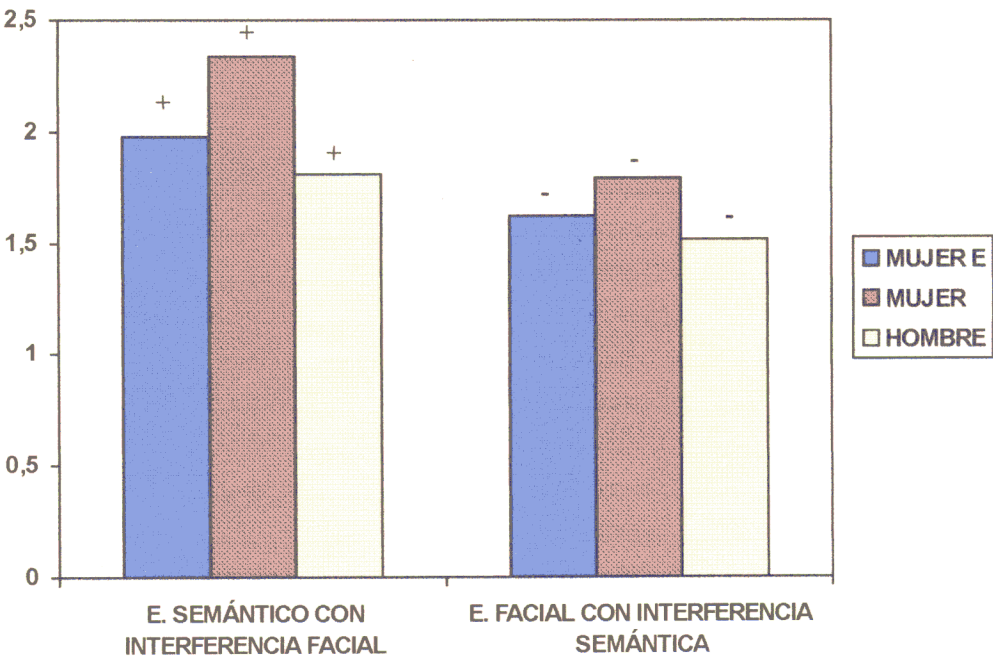


Gráfico 35: Tiempo empleado en realizar atribuciones NEGATIVAS a los estímulos (E.) semánticos presentados junto a una interferencia facial vs. a los estímulos faciales presentados junto a una interferencia semántica.

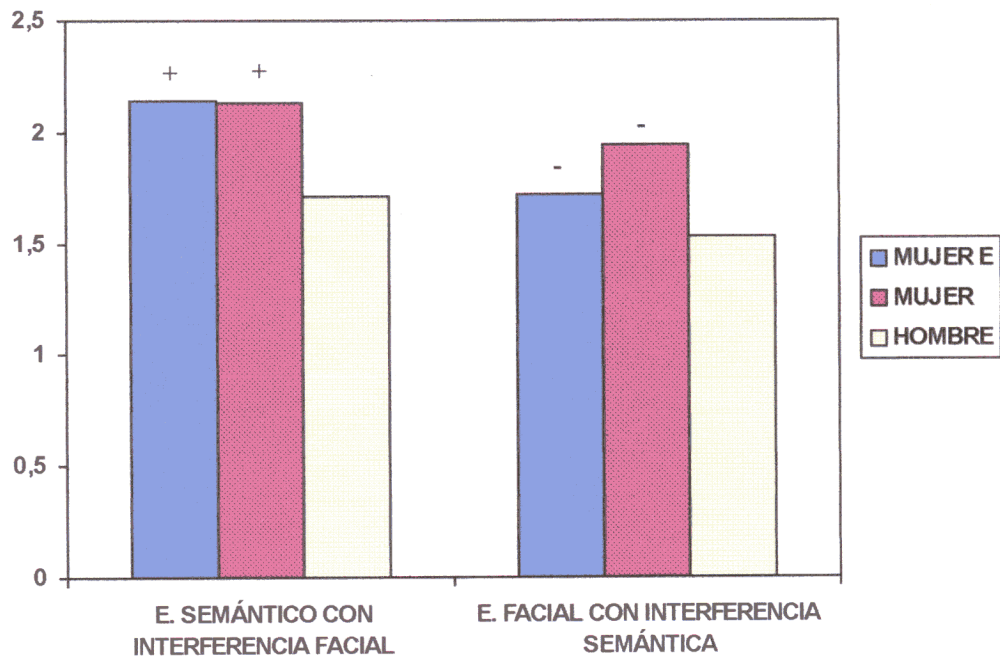
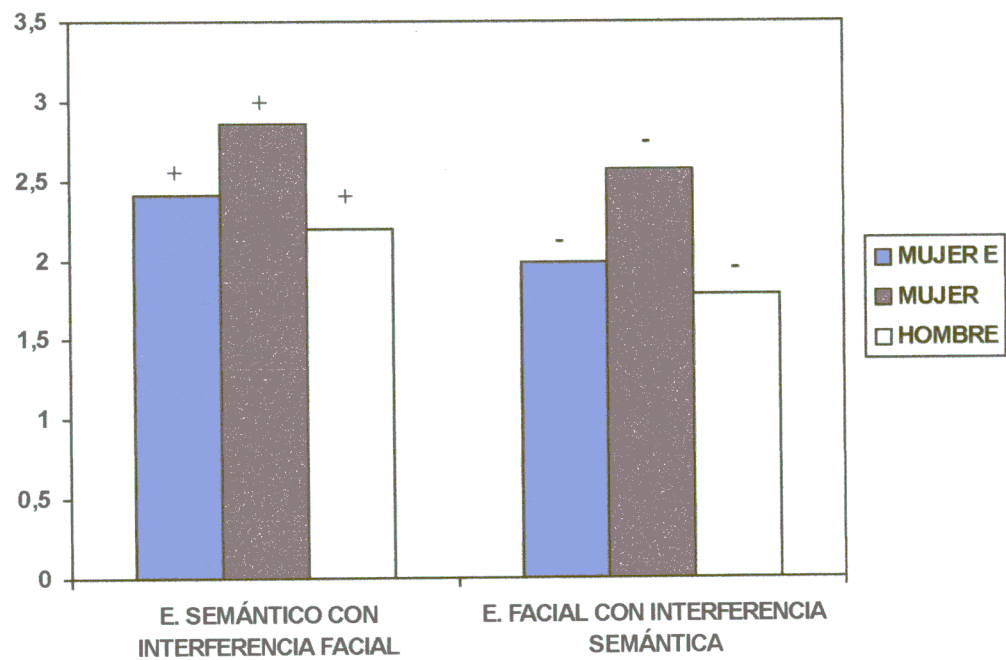


Gráfico 36: Tiempo empleado en realizar atribuciones NEUTRAS a los estímulos (E.) semánticos presentados junto a una interferencia facial vs. a los estímulos faciales presentados junto a una interferencia semántica.



3.13 Escucha dicótica: Asimetría

3.13.1 Diferencias intra-grupo

Tanto en el grupo HOMBRE como en el grupo MUJER E el tiempo empleado en identificar palabras por un oído u otro fue semejante, no existiendo diferencias significativas. Sin embargo, en el grupo MUJER se observó un tiempo de reacción (TR) menor cuando las palabras identificadas correspondían al oído izquierdo que cuando éstas correspondían al oído derecho ($F=7,85044$; g.l.=2; $p=0,01974$).

3.13.2 Mujer vs. Hombre

El grupo HOMBRE presentó una mayor asimetría, a favor del oído derecho, cuando identificó los adjetivos presentados. ($t=4,05$; g.l.=84; $p=0,00$), ($F=24,266$; g.l.=2; $p=0,00$) (GRÁFICO 37).

Siendo el TR del grupo HOMBRE menor que el del grupo MUJER, tanto cuando identificó los adjetivos presentados en el oído derecho ($t=2,51$; g.l.=56,66; $p=0,015$) ($F=20,411$; g.l.=1; $p=0,00$) como cuando identificó a aquellos del oído izquierdo ($t=2,37$; g.l.=59,24; $p=0,021$) ($F=10,381$; g.l.=1; $p=0,001$) (GRÁFICO 38).

3.13.3 Mujer E vs. Mujer

Aunque el porcentaje de sujetos que identificaron palabras preferentemente por el oído derecho es mayor en el caso del grupo MUJER E, que en el caso del grupo MUJER, no existen diferencias significativas en cuanto al número de palabras identificadas por un oído u otro entre los dos grupos, mostrando ambos una tendencia a la simetría (GRÁFICO 37).

El 78% de los sujetos del grupo MUJER E identificaron las palabras presentadas en el oído derecho con un tiempo de reacción menor que la media, frente al 31% del grupo MUJER, siendo esta diferencia significativa ($F=17,778$; g.l.=1; $p=0,00002$). No

existieron diferencias significativas en el caso de las palabras presentadas en el oído izquierdo (GRÁFICO 38).

3.13.4 Mujer E vs. Hombre

El grupo HOMBRE muestra una mayor asimetría, a favor del oído derecho, que el grupo MUJER E ($t=3,27$; g.l.=84; $p=0,002$) ($F=12,650$; g.l.=2; $p=0,002$) (GRÁFICO 37).

No existen diferencias significativas en cuanto a las medias obtenidas en el TR de ambos grupos, tanto con respecto a los adjetivos presentados en el oído izquierdo como en aquellos presentados en el oído derecho. Sin embargo, hubo un mayor número de sujetos del grupo HOMBRE que obtuvo puntuaciones inferiores a la media inter-grupal cuando las palabras identificadas pertenecían al oído izquierdo ($F=4,481$; g.l.=1; $p=0,034$) (GRÁFICO 38).

Gráfico 37: Porcentaje de sujetos que identifican un mayor número de palabras por el oído derecho, izquierdo, o igual número por un oído u otro (IZQ/DER).

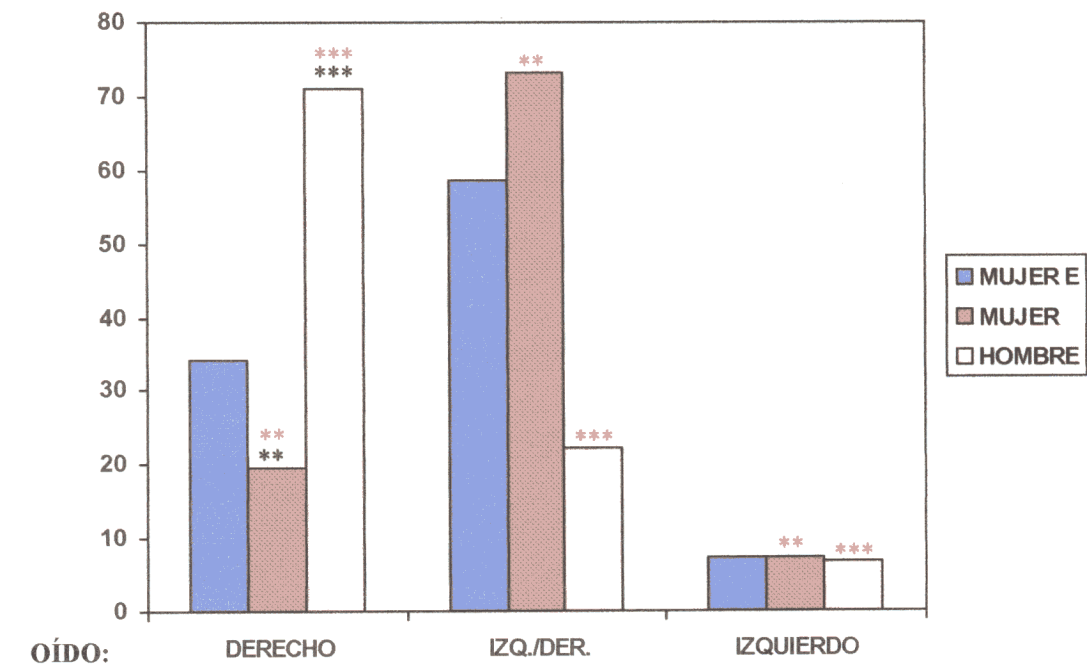
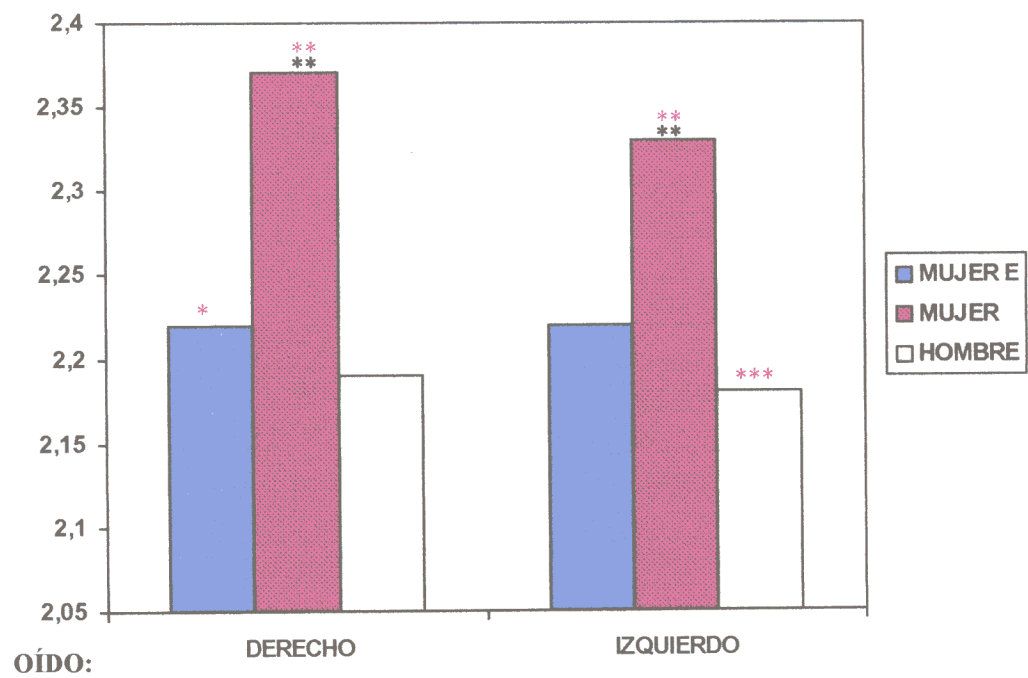


Gráfico 38: Tiempo empleado en identificar palabras por el oído derecho e



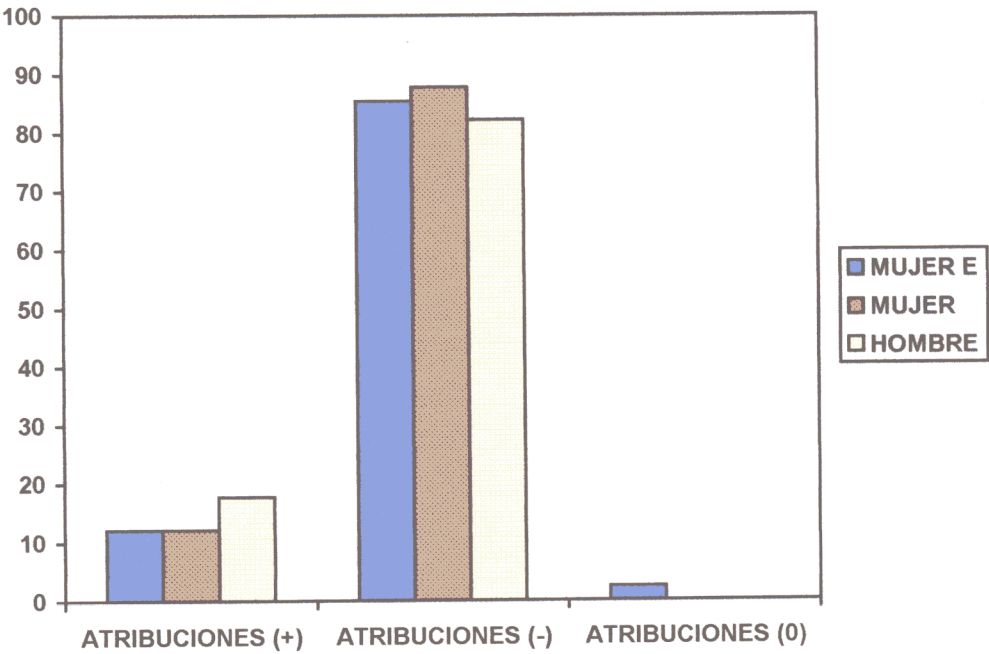
izquierdo

3.14 Escucha dicótica: Adjetivos idiográficos_valencia y asimetría

3.14.1 Diferencias intra-grupo

El TR, esto es, el tiempo que tardaron en identificar uno de los dos estímulos presentados simultáneamente, desde la presentación del estímulo hasta la respuesta del sujeto, es menor cuando el estímulo identificado fue de valencia negativa. Así, el 85,4% de los sujetos del grupo MUJER E, el 87,8% de los sujetos del grupo MUJER y el 82,2% de los sujetos del grupo HOMBRE tardaron menos en identificar los adjetivos cuando éstos eran de valencia negativa que cuando eran de valencia positiva o neutra (GRÁFICO 39).

Gráfico 39: Porcentaje de sujetos que tardan menos tiempo en realizar atribuciones emocionales positivas (+), negativas (-) o neutras (0) a los estímulos presentados en la prueba de escucha dicótica.



3.14.2 Mujer vs. Hombre

A través de la prueba Ji-cuadrado se observó que existe un mayor porcentaje de sujetos del grupo HOMBRE que atribuyó una valencia positiva ($F=4,62$; g.l.=1; $p=0,032$) y negativa ($F=10,488$; g.l.=1; $p=0,001$) a los estímulos presentados, que el grupo MUJER. Sin embargo, el número de sujetos que atribuyó una valencia neutra a los estímulos fue mayor en el grupo MUJER ($F=8,008$; g.l.=1; $p=0,005$) que en el grupo HOMBRE (GRÁFICO 40).

La media de atribuciones de valencia positiva fue semejante en ambos grupos, sin embargo el grupo HOMBRE obtuvo una media de valoraciones negativas mayor que el grupo MUJER ($t=2,44$; g.l.=84; $p=0,017$), así como una media de atribuciones neutras menor ($t=3,51$; g.l.=84; $p=0,001$) (GRÁFICO 41).

El grupo HOMBRE fue significativamente más asimétrico, a favor del oído derecho, que el grupo MUJER, tanto cuando los adjetivos identificados fueron valorados como positivos ($t=4,19$; g.l.=84; $p=0,00$) ($F=27,791$; g.l.=2; $p=0,00$) como cuando fueron valorados como negativos ($F=11,208$; g.l.=2; $p=0,004$). Sin embargo, no hubo diferencias significativas cuando los adjetivos fueron valorados como neutros (GRÁFICO 42).

Así mismo, el TR fue menor en el grupo HOMBRE que el grupo MUJER cuando los estímulos identificados fueron negativos ($F=4,857$; g.l.=1; $p=0,028$), no existiendo diferencias significativas cuando los estímulos fueron positivos o neutros (GRÁFICO 43).

3.14.3 Mujer E vs. Mujer

No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto al tipo de atribución (positiva, negativa o neutra) realizada a los estímulos presentados (GRÁFICO 40) (GRÁFICO 41).

No existieron diferencias significativas en cuanto al número de adjetivos positivos o neutros identificados cuando éstos se presentaron en un oído u otro, siendo la puntuación media de cada grupo y el porcentaje de sujetos con tendencia a la simetría muy similar. Sin embargo, cuando identificaron adjetivos negativos el grupo MUJER fue significativamente más simétrico que el grupo MUJER E, identificando este último grupo un número mayor de adjetivos negativos cuando se presentaron en el oído izquierdo, con respecto al grupo MUJER. ($t=2,18$; g.l.=40; $p=0,035$) (GRÁFICO 42).

El tiempo empleado en identificar uno de los dos adjetivos presentados fue menor en el caso del grupo MUJER E que en el caso del grupo MUJER, tanto cuando los adjetivos identificados por los sujetos fueron valorados como positivos ($F=33,153$; g.l.=1; $p=0,00$) ($t=3,63$; g.l.=40; $p=0,001$) como cuando éstos fueron valorados como negativos ($F=28,114$; g.l.=1; $p=0,00$) ($t=2,21$; g.l.=40; $p=0,033$) o neutros ($F=17,778$; g.l.=1; $p=0,00002$) (GRÁFICO 43).

3.14.4 Mujer E vs. Hombre

El porcentaje de sujetos que atribuyó una valencia positiva y negativa a los estímulos presentados es significativamente mayor en el grupo HOMBRE que en el grupo MUJER E (valencia positiva: $F=4,62$; g.l.=1; $p=0,032$; valencia negativa: $F=9,08$; g.l.=1; $p=0,003$). Sin embargo, un mayor número de sujetos del grupo MUJER E hizo atribuciones neutras ($F=6,768$; g.l.=1; $p=0,009$) que el grupo HOMBRE (GRÁFICO 40).

La media de atribuciones positivas fue mayor ($t=2,17$; g.l.=84; $p=0,033$) así como la media de atribuciones neutras fue menor ($t=2,81$; g.l.=84; $p=0,006$) en grupo HOMBRE que en el grupo MUJER E, no encontrándose diferencias significativas en cuanto a la media de atribuciones negativas realizadas (GRÁFICO 41).

El grupo HOMBRE fue significativamente más asimétrico que el grupo MUJER E, con preferencia del oído derecho, cuando identificó los estímulos de valencia positiva ($t=4,7$; g.l.=84; $p=0,00$) ($F=22,829$; g.l.=2; $p=0,00$). No existiendo diferencia significativa en cuanto a la preferencia de un oído u otro cuando los estímulos presentados fueron valorados como negativos o neutros (GRÁFICO 42).

Por otra parte, el tiempo de reacción fue menor en el grupo MUJER E que en grupo HOMBRE, tanto cuando identificaron adjetivos positivos ($t=3,31$; g.l.=84; $p=0,001$) ($F=18,671$; g.l.=1; $p=0,00$), como negativos ($t=2,51$; g.l.=84; $p=0,014$) ($F=11,786$; g.l.=1; $p=0,001$) o neutros ($F=12,762$; g.l.=1; $p=0,00$) (GRÁFICO 43).

Gráfico 40: Porcentaje de sujetos que realizan atribuciones emocionales positivas (+), negativas (-) y neutras (0) a los estímulos presentados en la prueba de escucha dicótica.

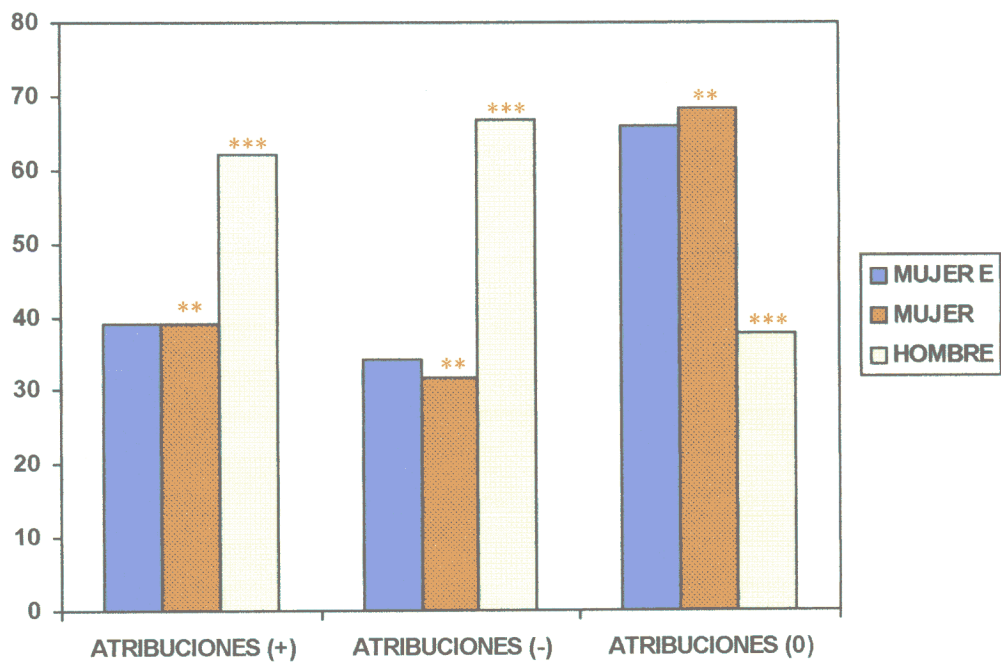


Gráfico 41: Número de atribuciones emocionales positivas (+), negativas (-) y neutras (0) realizadas a los estímulos presentados en la prueba de escucha dicótica.

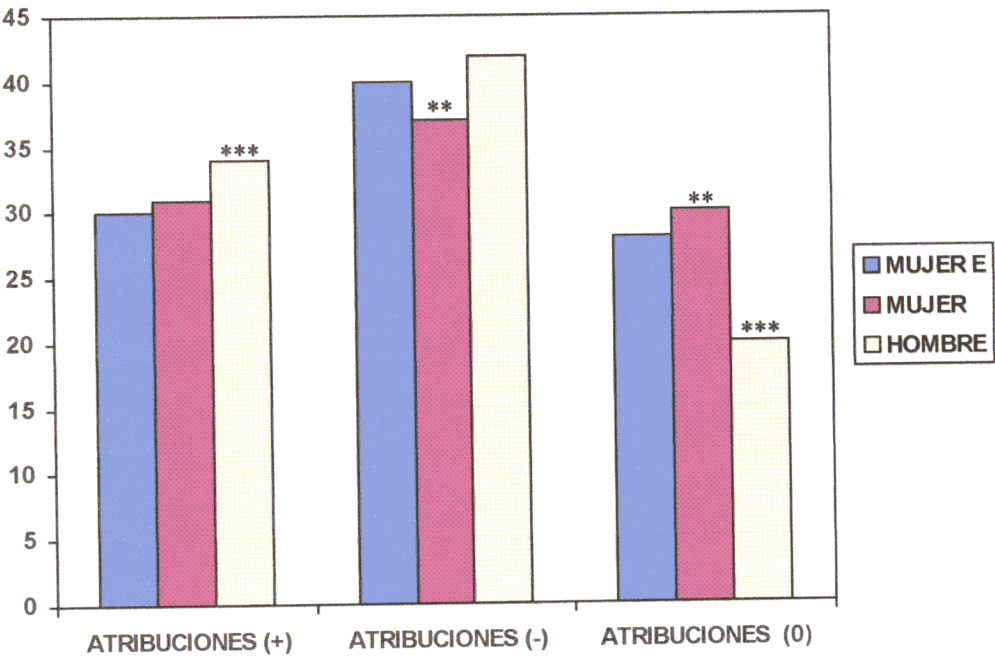


Gráfico 42: Porcentaje de sujetos que identifican un mayor número de adjetivos de valencia positiva (+), negativa (-) y neutra (0) por el oído derecho (D), izquierdo (I) o igual número por un oído u otro (I=D).

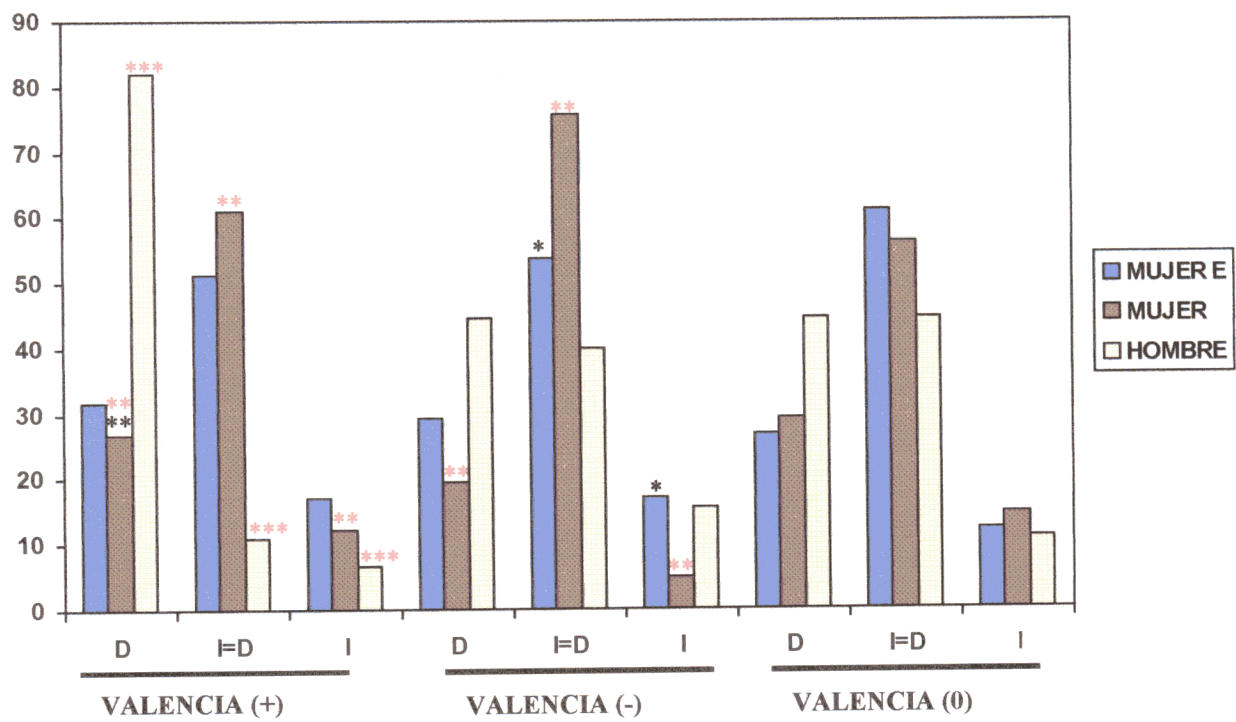
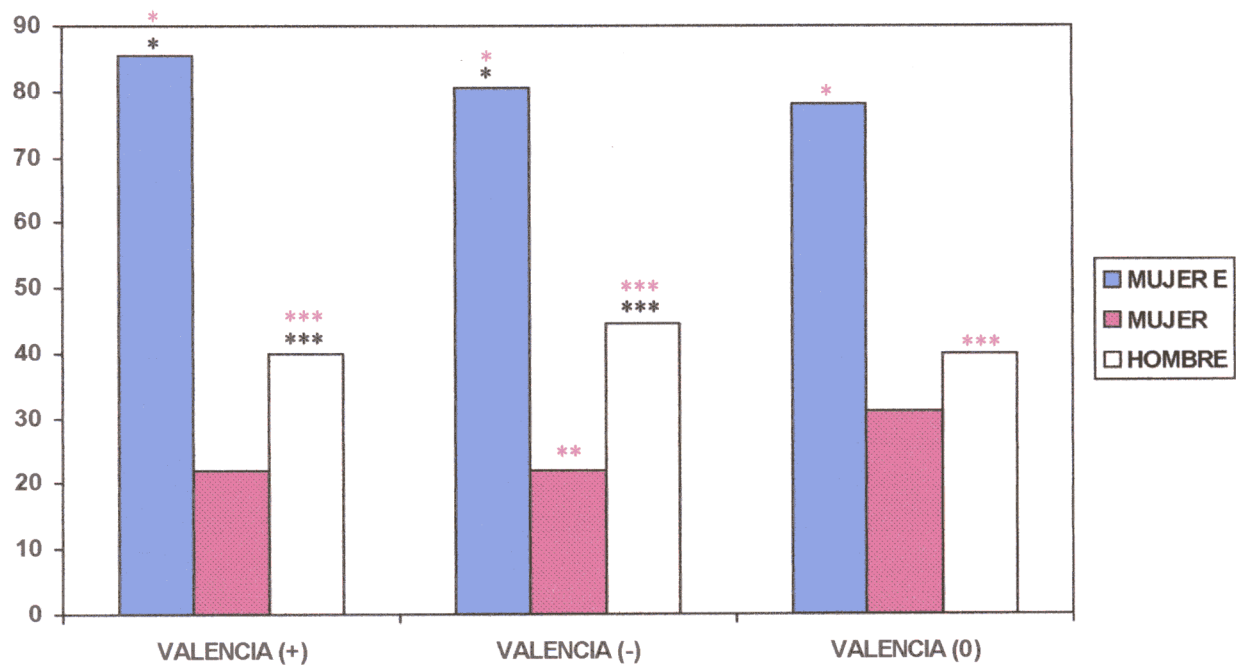


Gráfico 43: Porcentaje de sujetos cuyo tiempo de reacción en la identificación de adjetivos de valencia positiva (+), negativa (-) y neutra (0) es menor que la media intergrupal.



ABRIR 3.15.-

